

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Folleto de información al profesional

Apretude comprimidos recubiertos 30 mg

Apretude suspensión inyectable de liberación prolongada 600mg/3mL.

1. Nombre del medicamento:

Apretude comprimidos recubiertos 30 mg (Cabotegravir)

Apretude suspensión inyectable de liberación prolongada 600mg/3mL (Cabotegravir)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Apretude Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 30 mg de cabotegravir (como cabotegravir sódico)

Apretude Suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada vial de 3ml contiene 600 mg de cabotegravir (como cabotegravir).

Excipiente con efecto conocido

Apretude comprimidos recubiertos: contiene lactosa monohidrato.

Apretude Suspensión Inyectable de Liberación Prolongada: Ninguno

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1 Lista de Excipientes.

3. Forma Farmacéutica

Comprimidos recubiertos: los comprimidos de Apretude son blancos, ovalados, recubiertos con película y grabado "SV CTV" en uno de sus lados.

Suspensión inyectable de liberación prolongada: La inyección de Apretude es una suspensión fluida de color blanco a rosa claro

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

APRETUDE está indicado en adultos y adolescentes en riesgo (al menos 12 años de edad) y con un peso mínimo de 35 kg para la profilaxis previa a la exposición (PrEP), para reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida sexualmente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Los comprimidos de APRETUDE se pueden usar como una introducción oral para evaluar la tolerabilidad de cabotegravir antes de la administración de inyecciones de cabotegravir o como PrEP oral a corto plazo en personas que perderán la dosificación planificada con inyecciones de cabotegravir.

Las personas deben tener una prueba de VIH-1 negativa documentada antes de iniciar APRETUDE para la PrEP de VIH-1.

4.2. Posología y forma de administración

Las personas deben haber tenido una prueba de VIH-1 negativa documentada, de acuerdo con las pautas aplicables, antes de iniciar APRETUDE.

Antes de comenzar con APRETUDE, los profesionales de la salud deben seleccionar cuidadosamente a las personas que estén de acuerdo con el programa de dosificación de inyecciones requeridas y asesorar a las personas sobre la importancia de cumplir con las visitas de dosificación programadas para ayudar a reducir el riesgo de contraer la infección por VIH-1 (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Adultos, adolescentes que pesan al menos 35 kg

Después de hablar con el individuo, el médico puede proceder directamente a la inyección de APRETUDE (consulte la Tabla 2 para conocer las recomendaciones de dosificación).

Alternativamente, los comprimidos recubiertos de APRETUDE se pueden usar como una guía oral antes de iniciar la inyección de APRETUDE para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (consulte la Tabla 1).

Inicio oral (Comprimidos recubiertos)

Cuando se usa como inicio oral, se recomiendan los comprimidos recubiertos de APRETUDE durante aproximadamente un mes (al menos 28 días) antes del inicio de la inyección APRETUDE para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir.

Tabla 1: Programa de dosificación oral inicial

	INICIO ORAL
Medicamento	Durante el mes 1 (al menos 28 días), seguido de la inyección de inicio
Cabotegravir	30 mg una vez al día

Suspensión Inyectable de Liberación Prolongada

Inyección de iniciación

La dosis de inyección inicial recomendada de APRETUDE es una sola inyección intramuscular de 3 ml (600 mg). Si se ha utilizado la introducción oral, la primera inyección debe planificarse para el último día de la introducción oral o dentro de los 3 días posteriores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Un mes después, se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 3 ml (600 mg). Las personas pueden recibir la segunda inyección de inicio de 3 ml (600 mg) hasta 7 días antes o después de la fecha de dosificación programada.

Inyección de continuación

Después de la segunda inyección de inicio, la dosis de inyección de continuación recomendada de APRETUDE es una inyección intramuscular única de 3 ml (600 mg) administrada cada 2 meses. Las personas pueden recibir inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha de dosificación programada.

Tabla 2 Programa de dosificación intramuscular recomendado

	INYECCIONES DE INICIACIÓN (un mes de diferencia)	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN (dos meses de diferencia)
Producto medicinal	Directo a inyección: 1 y 2 meses o Después del inicio oral: 2 y 3 meses	Dos meses después de la última inyección de inicio y cada 2 meses en adelante
Cabotegravir	3 ml (600 mg)	3 ml (600 mg)

Dosis olvidada

Olvido de APRETUDE comprimidos recubiertos

Si la persona olvida una dosis de los comprimidos recubiertos de APRETUDE, debe tomar la dosis olvidada lo antes posible.

Olvido de APRETUDE Suspensión inyectable de liberación prolongada

Se recomienda encarecidamente el cumplimiento del programa de dosificación de las inyecciones.

Las personas que pierden una visita de inyección programada deben ser reevaluadas clínicamente y realizarse una prueba de VIH para garantizar que la reanudación de la PrEP siga siendo adecuada. Consulte la Tabla 3 para ver las recomendaciones de dosificación después de una inyección olvidada.

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días desde una visita de inyección programada, los comprimidos recubiertos de APRETUDE (30 mg) se pueden usar una vez al día para reemplazar una visita de inyección programada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Para APRETUDE PrEP oral con duraciones superiores a dos meses, se recomienda un régimen alternativo.

La primera dosis de PrEP oral debe tomarse dos meses (+/- 7 días) después de la última inyección de APRETUDE. Se debe planificar la dosificación de la inyección para reanudarla el último día de la PrEP oral o dentro de los 3 días siguientes, como se recomienda en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones de dosificación de inyecciones después de inyecciones olvidadas o después de APRETUDE comprimidos recubiertos para reemplazar una inyección

Dosis Olvidada	
Tiempo desde la última inyección	Recomendación
Si se olvida la segunda inyección y el tiempo desde la primera inyección es:	
≤ 2 meses	Administre una inyección de 3 ml (600 mg) lo antes posible y continúe con el programa de dosificación de inyecciones cada 2 meses.
> 2 meses	Reinicie al individuo con una inyección de inicio de 3 ml (600 mg), seguida de una segunda inyección de inicio de 3 ml (600 mg) un mes después. Luego siga el programa de dosificación de inyecciones cada 2 meses.
Si se omite la tercera inyección o las subsiguientes y el tiempo transcurrido desde la inyección anterior es	
≤ 3 meses	Administre una inyección de 3 ml (600 mg) lo antes posible y continúe con el programa de dosificación de inyecciones cada 2 meses.
> 3 meses	Reinicie al individuo con una inyección de inicio de 3 ml (600 mg), seguida de una segunda inyección de inicio de 3 ml (600 mg) un mes después. Luego siga el programa de dosificación de inyecciones cada 2 meses.

Adolescentes y Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de APRETUDE en niños < 12 años de edad y en adolescentes que pesen menos de 35 kg.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada. Hay datos limitados disponibles sobre el uso de APRETUDE en personas de 65 años o más (ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Poblaciones especiales de pacientes).

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en individuos con insuficiencia renal de leve a grave y que no estén en diálisis (ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en personas con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación A o B de Child-Pugh). APRETUDE no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) (ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Poblaciones especiales de pacientes).

Forma de administración

Comprimidos recubiertos

Uso oral. Los comprimidos recubiertos de APRETUDE se pueden tomar con o sin alimentos.

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Solo para uso de inyección intramuscular glútea (IM). No inyectar por vía intravenosa.

La inyección de APRETUDE debe ser administrada por un profesional sanitario. Para obtener instrucciones sobre la administración, consulte las "Instrucciones de uso" adjuntas.

Al administrar la inyección APRETUDE, los profesionales de la salud deben tener en cuenta el índice de masa corporal (IMC) del paciente para asegurarse de que la longitud de la aguja sea suficiente para llegar al músculo del glúteo.

4.3. Contraindicaciones

APRETUDE está contraindicado en personas:

- con un estado de VIH-1 desconocido o positivo
- con hipersensibilidad conocida a cabotegravir o a alguno de los excipientes de los comprimidos recubiertos o de la formulación inyectable.
- recibiendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estrategia general de prevención de la infección por VIH-1

APRETUDE no siempre es eficaz para prevenir la adquisición del VIH-1 (ver 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Ensayos clínicos). Se desconoce el tiempo de inicio de la protección después de comenzar APRETUDE.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

APRETUDE debe utilizarse para la profilaxis previa a la exposición como parte de una estrategia general de prevención de la infección por el VIH-1, incluido el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (p. ej., conocimiento del estado del VIH-1, pruebas periódicas para detectar otras infecciones de transmisión sexual, uso de preservativos).

APRETUDE solo debe usarse para reducir el riesgo de contraer el VIH-1 en personas que se ha confirmado que son VIH negativos (ver 4.3 Contraindicaciones). Se debe volver a confirmar que las personas son VIH negativos a intervalos frecuentes (p. ej., de acuerdo con las pautas locales, pero en intervalos de no más de 3 meses) mientras toman APRETUDE para la profilaxis previa a la exposición.

Los adolescentes pueden beneficiarse de visitas y asesoramiento más frecuentes para apoyar el cumplimiento del programa de dosificación y pruebas.

Si se presentan síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospecha exposición reciente (< 1 mes) al VIH-1, se debe reconfirmar el estado del VIH-1.

Riesgo potencial de resistencia

Existe un riesgo potencial de desarrollar resistencia a APRETUDE si una persona adquiere el VIH-1 ya sea antes o durante la administración de APRETUDE, o después de la interrupción de APRETUDE (ver Propiedades de APRETUDE suspensión inyectable de liberación prolongada).

Para minimizar este riesgo, es esencial reevaluar clínicamente a las personas en cuanto al riesgo de contraer el VIH y realizar pruebas con frecuencia para confirmar el estado negativo del VIH. Las personas con sospecha o confirmación de VIH-1 deben comenzar de inmediato el tratamiento antirretroviral (TAR).

Se deben considerar formas alternativas de PrEP luego de la interrupción de APRETUDE para aquellas personas con riesgo continuo de contraer el VIH y se deben iniciar dentro de los 2 meses posteriores a la última inyección de APRETUDE.

Propiedades de Apretude suspensión inyectable de liberación prolongada

Las concentraciones residuales de cabotegravir inyectable pueden permanecer en la circulación sistémica de las personas durante períodos prolongados (hasta 12 meses o más); por lo tanto, los médicos deben tener en cuenta las características de liberación prolongada de APRETUDE cuando se suspenda el medicamento (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia, 4.9 Sobredosis).

Importancia de la adherencia

Se debe asesorar periódicamente a las personas para que se adhieran estrictamente al programa de dosificación recomendado de APRETUDE a fin de reducir el riesgo de contraer el VIH-1 y el posible desarrollo de resistencia.

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad en asociación con otros inhibidores de la integrasa. Estas reacciones se caracterizaron por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción de órganos, incluida lesión hepática. Interrumpa inmediatamente APRETUDE y otros agentes sospechosos si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluidos, entre otros, sarpullido grave o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Debe controlarse el estado clínico, incluidas las aminotransferasas hepáticas, e iniciarse el tratamiento adecuado. (ver sección 4.2 Posología y forma de administración, 4.3 Contraindicaciones, Propiedades de APRETUDE suspensión inyectable de liberación prolongada, Ensayos clínicos).

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad en un número limitado de personas que reciben APRETUDE con o sin enfermedad hepática preexistente conocida (ver sección 4.8 Efectos Adversos (Efectos Indeseables)).

Se debe considerar el control clínico y de laboratorio y se debe suspender APRETUDE si se confirma la hepatotoxicidad y los individuos se manejan según lo clínicamente indicado (v Propiedades de APRETUDE suspensión inyectable de liberación prolongada, Ensayos clínicos).

Interacción con otros medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir APRETUDE con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Uso en insuficiencia hepática

Consulte la Sección 4.2 Dosis y forma de administración y la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Poblaciones especiales de pacientes.

Uso en insuficiencia renal

Consulte la Sección 4.2 Dosis y forma de administración y la Sección 4.2 Propiedades Farmacocinéticas, Poblaciones especiales de pacientes.

Uso en ancianos

Consulte la Sección 4.2 Dosis y forma de administración y la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Poblaciones especiales de pacientes.

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de APRETUDE en niños < 12 años de edad y en adolescentes que pesan menos de 35 kg.

Efectos en las pruebas de laboratorio

Tanto en HPTN 083 como en HPTN 084, se observó que una proporción similar de participantes en los grupos de cabotegravir y tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) tenían niveles elevados de transaminasas hepáticas (ALT/AST) y los aumentos máximos posteriores al inicio fueron en su mayoría Grados 1 y 2. En HPTN 083, el número de participantes en los grupos de cabotegravir frente a TDF/FTC que experimentaron niveles máximos de ALT de Grado 3 o 4 después de la línea de base fue 40 (2 %) frente a 44 (2 %) y niveles de AST de Grado 3 o 4 fueron; 68 (3%) frente a 79 (3%), respectivamente. En HPTN 084, el número de participantes en los grupos de cabotegravir frente a TDF/FTC que experimentaron niveles máximos de ALT de grado 3 o 4 posteriores a la línea de base fue 12 (<1 %) frente a 18 (1 %) y los niveles de AST de grado 3 y 4 fueron; 15 (<1 %) frente a 14 (<1 %), respectivamente.

Algunos participantes en los grupos de cabotegravir y TDF/FTC tuvieron eventos adversos de aumento de AST o ALT que dieron lugar a la interrupción del producto del estudio. En HPTN 083, el número de participantes en los grupos de cabotegravir frente a TDF/FTC que continuaron debido al aumento de ALT fue: 29 (1 %) frente a 31 (1 %) y debido al aumento de AST fue 7 (<1 %) frente a 8 (<1%), respectivamente. En HPTN 084, el número de participantes en los grupos de cabotegravir frente a TDF/FTC que interrumpieron debido al aumento de ALT fueron 12 (<1 %) frente a 15 (<1 %) y no hubo interrupciones debido al aumento de AST.

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 con alguna contribución de la UGT1A9. Se espera que los medicamentos que son inductores potentes de UGT1A1 o UGT1A9 disminuyan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, lo que provocará una falta de eficacia (ver sección 4.3 CONTRAINDICACIONES).

Las simulaciones que utilizan modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) muestran que no se espera una interacción clínicamente significativa tras la administración conjunta de cabotegravir con fármacos que inhiben las enzimas UGT.

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

Cabotegravir es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP); sin embargo, debido a su alta permeabilidad, no se espera alteración en la absorción cuando se co-administra con inhibidores de la P-gp o de la BCRP.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Efecto de cabotegravir en la farmacocinética de otros medicamentos

In vivo, cabotegravir no tuvo efecto sobre midazolam, una sonda 3A4 del citocromo P450 (CYP). 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 extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4.

Cabotegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$) *in vitro*; sin embargo, según el modelo de PBPK, no se espera interacción con los sustratos de OAT en concentraciones clínicamente relevantes.

In vitro, cabotegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Según estos datos y los resultados de los estudios de interacción de medicamentos, no se espera que cabotegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Según el perfil de interacción farmacológica clínica e *in vitro*, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales, incluidos los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, los inhibidores de la integrasa, los inhibidores de entrada y el ibalizumab.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con la inyección de cabotegravir. Los datos de interacciones farmacológicas proporcionados en la Tabla 4 se obtienen de estudios con cabotegravir oral.

Tabla 4: Interacciones con otros medicamentos

Clase de fármaco concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de cabotegravir o fármaco concomitante	Comentario Clínico
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Etravirina	Cabotegravir \leftrightarrow AUC \uparrow 1% C _{max} \uparrow 4% C _t \leftrightarrow 0%	Etravirina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Ralpivirina	Cabotegravir \leftrightarrow AUC \uparrow 12% C _{max} \uparrow 5% C _t \uparrow 14% Ralpivirine \leftrightarrow AUC \downarrow 1%	Ralpivirina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir o viceversa. No es necesario ajustar la dosis de APRETUDE o ralpivirina cuando se administran conjuntamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 APREUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
 PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

	C_{\max} ↓ 4% C_t ↓ 8%	
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{\max} ↓ 6%	<p>La rifampicina disminuyó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente resulte en una pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de APREUDE con rifampicina.</p> <p>No se han establecido recomendaciones de dosificación para la coadministración de APREUDE (oral e inyectable) con rifampicina.</p>
Rifapentina	Cabotegravir ↓	La rifapentina puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, el uso concomitante está contraindicado.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{\max} ↓ 17% C_t ↓ 8%	<p>APREUDE Comprimidos Recubiertos:</p> <p>La rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis.</p> <p>APREUDE Suspensión Inyectable de liberación prolongada:</p> <p>Cuando la rifabutina se inicia antes o al mismo tiempo que la primera inyección de inicio de APREUDE, el programa de dosificación recomendado de APREUDE es una inyección de 3 ml (600 mg) seguida 2 semanas después de una segunda inyección de inicio de 3 ml (600 mg) y mensualmente, a partir de entonces, mientras se esté tomando rifabutina.</p> <p>Cuando se inicia la rifabutina en el momento de la segunda inyección de inicio o más tarde, el programa de dosificación recomendado es de 3 ml (600 mg), mensualmente, mientras se esté tomando rifabutina.</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APREUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

		Después de suspender la rifabutina, el programa de dosificación recomendado de APREUDE es de 3 ml (600 mg) cada 2 meses.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. El uso concomitante está contraindicado.
Antiácidos (por ejemplo, magnesio, calcio o aluminio)	Cabotegravir ↓	<p>APREUDE Comprimidos Recubiertos:</p> <p>La co-administración de suplementos antiácidos tiene el potencial de disminuir la absorción oral de cabotegravir y no se ha estudiado. Se recomienda administrar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes al menos 2 horas antes o 4 horas después de cabotegravir oral.</p> <p>APREUDE Suspensión Inyectable de liberación prolongada:</p> <p>La interacción no es relevante después de la administración parenteral.</p>
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel)	<p>EE ↔</p> <p>AUC ↑ 2%</p> <p>C_{max} ↓ 8%</p> <p>C_t ↔ 0%</p> <p>LNG ↔</p>	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se co-administra con APREUDE.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Efectos sobre la Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de cabotegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de cabotegravir sobre la fertilidad masculina o femenina.

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Cabotegravir cuando se administra por vía oral a ratas macho y hembra a 1000 mg/kg/día (>30 veces la exposición en humanos a la dosis humana máxima recomendada [MHRD] de 30 mg por vía oral o 400 mg por vía intramuscular (IM) por hasta 26 semanas no causó efectos adversos en los órganos reproductores masculinos o femeninos ni en la espermatogénesis. No se observaron efectos funcionales sobre el apareamiento o la fertilidad de machos o hembras en ratas que recibieron cabotegravir en dosis de hasta 1.000 mg/kg/día.

Uso en el Embarazo

(Embarazo Categoría B1)

Hay datos limitados para cabotegravir en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de APRETUDE en el embarazo humano.

APRETUDE debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Se ha detectado cabotegravir en la circulación sistémica hasta 12 meses o más después de una inyección, por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de exposición fetal durante el embarazo (ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Cabotegravir atravesó la placenta en ratas preñadas y pudo detectarse en tejidos fetales. Cabotegravir no fue teratogénico en ratas en dosis orales de hasta 1000 mg/kg/día (>30 veces la exposición en humanos con la dosis máxima recomendada de 30 mg por vía oral o 400 mg por vía IM), pero causó un retraso en el parto que se asoció con una supervivencia reducida y viabilidad de la descendencia de ratas; no hubo efecto sobre la supervivencia al nacer cuando los fetos nacieron por cesárea. Las exposiciones en el NOAEL fueron al menos 11 veces la exposición en humanos en la dosis máxima recomendada de 30 mg por vía oral o 400 mg por vía IM. Se desconoce la relevancia para el embarazo humano.

Uso durante la Lactancia

Se espera que cabotegravir se excrete en la leche humana según los datos en animales, aunque esto no se ha confirmado en humanos. Cabotegravir puede estar presente en la leche humana hasta 12 meses o más después de la última inyección de cabotegravir.

Se recomienda que las mujeres amamenten solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para investigar el efecto de cabotegravir sobre el rendimiento al volante o la capacidad para operar maquinaria. Se debe tener en cuenta el estado clínico del individuo y el perfil de eventos adversos de APRETUDE al considerar la capacidad del individuo para conducir o utilizar maquinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

4.8. Eventos adversos

Datos de Ensayos clínicos

La evaluación de seguridad de APRETUDE se basa en dos estudios clínicos de Fase III; HPTN 083 y HPTN 084. En HPTN 083, la mediana de tiempo con el producto del estudio ciego fue de 65 semanas y 2 días (1 día a 156 semanas y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 3270 años-persona. En HPTN 084, la mediana de tiempo con el producto del estudio ciego fue de 64 semanas y 1 día (1 día a 153 semanas y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 1920 años-persona.

Eventos adversos

Los eventos adversos más comunes informados en más del 10 % de los participantes en cualquier grupo de tratamiento de HPTN 083 o HPTN 084 se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5 Eventos adversos más comunes (informados en ≥10 % de los participantes en cualquier grupo de tratamiento de HPTN 083 o HPTN 084)¹ por término preferido

Término preferido	HPTN 083		HPTN 084	
	CAB (N=2281) n (%)	TDF/FTC (N=2285) n (%)	CAB (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Dolor en el lugar de la inyección	1713 (75)	688 (30)	522 (32)	147 (9)
Disminución del aclaramiento renal de creatinina	1576 (69)	1661 (73)	1160 (72)	1192 (74)
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	506 (22)	497 (22)	237 (15)	263 (16)
Nasofaringitis	383 (17)	379 (17)	82 (5)	96 (6)
Aumento de la creatinina en sangre	379 (17)	426 (19)	363 (22)	347 (22)
Dolor de cabeza	377 (17)	356 (16)	377 (23)	373 (23)
Diarrea	328 (14)	336 (15)	101 (6)	119 (7)
Infección anal por clamidia	264 (12)	297 (13)	-	-
Infección del tracto respiratorio superior	264 (12)	271 (12)	268 (17)	293 (18)
Nódulo en el sitio de inyección	263 (12)	13 (<1)	80 (5)	5 (<1)
Aumento de lipasa	255 (11)	272 (12)	198 (12)	171 (11)

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Induración en el lugar de la inyección	255 (11)	8 (<1)	70 (4)	4 (<1)
Aumento de glucosa en sangre	247 (11)	166 (7)	584 (36)	451 (28)
Pirexia	232 (10)	112 (5)	22 (1)	21 (1)
Proctitis gonocócica	220 (10)	236 (10)	-	-
Aumento de aspartato aminotransferasa	213 (9)	220 (10)	212 (13)	181 (11)
Aumento de alanina aminotransferasa	186 (8)	220 (10)	232 (14)	228 (14)
Aumento de amilasa	158 (7)	183 (8)	558 (35)	573 (36)
Disminución de glucosa en sangre	109 (5)	118 (5)	425 (26)	439 (27)
Disminución de fósforo en sangre	107 (5)	126 (6)	278 (17)	322 (20)
Infección del tracto urinario	32 (1)	23 (1)	225 (14)	210 (13)
Sangrado uterino disfuncional	-	-	161 (10)	161 (10)
Candidiasis vulvovaginal	-	-	139 (9)	162 (10)

¹Durante la fase ciega oral y de inyección del estudio

Los PT están en orden descendente de frecuencia, según el brazo HPTN 083 CAB.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Las reacciones adversas enumeradas incluyen aquellas atribuibles a las formulaciones orales o inyectables de APRETUDE. Cuando las frecuencias difieren entre HPTN 083 y 084, se cita la categoría de frecuencia más alta.

Las RAM notificadas con más frecuencia en HPTN 083 fueron: reacciones en el lugar de la inyección (ISR) (82 %), dolor de cabeza (17 %) y diarrea (14 %).

Las RAM notificadas con más frecuencia en HPTN 084 fueron: reacciones en el lugar de la inyección (38 %), dolor de cabeza (23 %) y aumento de las transaminasas (19 %).

Las RAM identificadas en estos estudios se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), incluidos informes aislados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Tabla 6: Reacciones adversas¹

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Desórdenes psiquiátricos	Común	Sueños anormales Insomnio Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Dolor de cabeza
	Común	Mareo
	Poco común	Reacciones vasovagales (en respuesta a las inyecciones)
Desórdenes gastrointestinales	Muy común	Diarrea
	Común	Náuseas Dolor abdominal ² Flatulencia Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Muy común	Aumento de transaminasas
	Común	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Erupción cutánea ³
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio administrativo	Muy común	Pirexia ⁴ Reacciones en el lugar de la inyección (dolor y sensibilidad, nodular, endurecimiento)
	Común	Reacción en el lugar de la inyección ⁵ (hinchazón, hematomas, eritema, calor, prurito, anestesia) Fatiga Malestar
	Poco común	Reacciones en el lugar de la inyección ⁵ (hematoma, decoloración, absceso)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Investigaciones	Poco común	Aumento de peso
-----------------	------------	-----------------

¹La frecuencia de las reacciones adversas identificadas se basa en todas las ocurrencias notificadas de los eventos y no se limita a los que el investigador considera al menos posiblemente relacionados.

²El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos agrupados de MedDRA: dolor abdominal superior y dolor abdominal.

³Erupción incluye los siguientes términos preferidos agrupados de MedDRA: erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa.

⁴Pirexia incluye los siguientes términos preferidos agrupados de MedDRA: pirexia y sensación de calor. La mayoría de los eventos de pirexia se informaron dentro de la semana posterior a las inyecciones.

⁵Los ISR enumerados en la tabla se han visto en 2 pacientes o más.

Reacciones locales en el sitio de inyección

En HPTN 083, el 2 % de los participantes interrumpieron APRETUDE debido a reacciones en el lugar de la inyección (ISR).

De 20286 inyecciones, se informaron 8900 ISR.

Un total de 2117 participantes recibieron al menos una inyección. De los 1740 (82 %) participantes que experimentaron al menos una ISR, la gravedad máxima de las ISR notificada fue leve (Grado 1, 34 % de los participantes), moderada (Grado 2, 46 % de los participantes) o grave (Grado 3, 3 % de participantes). Ningún participante experimentó ISR de grado 4. La mediana de duración de los eventos de ISR en general fue de 4 días. La proporción de participantes que informaron ISR en cada visita y la gravedad de las ISR disminuyó con el tiempo.

En HPTN 084, ningún participante interrumpió APRETUDE debido a ISR.

De 13068 inyecciones, se informaron 1171 ISR.

Un total de 1519 participantes recibieron al menos una inyección. De los 578 (38 %) participantes que experimentaron al menos una ISR, la gravedad máxima de las ISR informadas fue leve (Grado 1, 25 % de los participantes), moderada (Grado 2, 13 % de los participantes) o grave (Grado 3, < 1% de los participantes). Ningún participante experimentó ISR de grado 4. La mediana de duración de los eventos de ISR en general fue de 8 días. La proporción de participantes que informaron ISR en cada visita y la gravedad de las ISR generalmente disminuyó con el tiempo.

Aumento de peso

En los puntos temporales de la semana 41 y 97 en HPTN 083, los participantes que recibieron APRETUDE ganaron una mediana de 1,2 kg (IQR -1,0, 3,5; n=1623) y 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9 n=601) de peso desde el inicio, respectivamente; los del grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) y 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0 n=598) de peso desde el inicio, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

En los puntos temporales de la semana 41 y 97 en HPTN 084, los participantes que recibieron APRETUDE ganaron una mediana de 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1151) y 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0, n=216) de peso desde el inicio, respectivamente; los del grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) y 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218) de peso desde el inicio, respectivamente.

Experiencia de Ensayos Clínicos en Adolescentes

En adolescentes que recibieron APRETUDE para la PrEP contra el VIH-1, los datos de seguridad fueron comparables a los datos de seguridad informados en adultos que recibieron APRETUDE para la PrEP contra el VIH-1 (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Ensayos clínicos).

Datos post comercialización

Tabla 7: Reacciones adversa basadas en experiencia post comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Desordenes en sistema inmune	Poco comun	Hipersensibilidad (incluyendo angioedema, urticaria)
Desordenes psiquiátricos	Poco comun	Ideación suicida*, intento de suicidio* *particularmente en pacientes con historia preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica.

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 al teléfono (56-2) 23829000.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Actualmente no hay experiencia de sobredosis con APRETUDE.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de APRETUDE. Si ocurre una sobredosis, el individuo debe recibir tratamiento de apoyo con el control adecuado según sea necesario. El manejo posterior debe ser según lo indicado clínicamente o según lo recomiende el centro nacional de intoxicaciones, cuando esté disponible.

Se sabe que APRETUDE se une en gran medida a proteínas en el plasma; por lo tanto, es poco probable que la diálisis sea útil para eliminar el fármaco del cuerpo. El manejo de la sobredosis con la inyección de APRETUDE debe tener en cuenta la exposición prolongada al fármaco después de una inyección (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades Farmacodinámicas**Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos*Actividad antiviral en cultivo celular*

Cabotegravir exhibió actividad antiviral contra cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje con la concentración media de cabotegravir necesaria para reducir la replicación viral en un 50 por ciento (EC_{50}) valores de 0,22 nM en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), 0,74 nM en células 293T y 0,57 nM en células MT4. Cabotegravir demostró actividad antiviral en cultivo celular contra un panel de 24 aislados clínicos de VIH-1 (tres en cada grupo de M clados A, B, C, D, E, F y G, y 3 en el grupo O) con valores de EC_{50} que oscilan de 0,02 nM a 1,06 nM para el VIH-1. Los valores de EC_{50} de cabotegravir frente a tres aislados clínicos de VIH-2 oscilaron entre 0,10 nM y 0,14 nM. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con VIH-2.

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

En estudios de combinación *in vitro*, cabotegravir tuvo efectos antivirales sinérgicos débiles con los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina) y efectos aditivos con el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, rilpivirina.

Efecto del suero humano y las proteínas séricas

Los estudios *in vitro* sugirieron un cambio de 408 veces en la IC_{50} de cabotegravir en presencia de suero 100% humano (por método de extrapolación), y se estimó que la IC_{50} ajustada por proteínas (PA-IC) era de 102 nM en células MT4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Resistencia in vitro

Aislamiento del VIH-1 de tipo salvaje y actividad frente a cepas resistentes: No se observaron virus con un aumento de >10 veces en la EC50 de cabotegravir durante el paso de 112 días de la cepa IIB. Las siguientes mutaciones de la integrasa (IN) surgieron después de pasar el VIH-1 de tipo salvaje (con polimorfismo T124A) en presencia de cabotegravir: Q146L (rango de cambio de 1,3 a 4,6), S153Y (rango de cambio de 2,8 a 8,4) e I162M (rango de cambio de 2,8 a 8,4) -cambio = 2.8). Como se señaló anteriormente, la detección de T124A es la selección de una variante minoritaria preexistente que no tiene susceptibilidad diferencial a cabotegravir. No se seleccionaron sustituciones de aminoácidos en la región de la integrasa al pasar el VIH-1 NL-432 de tipo salvaje en presencia de 6,4 nM de cabotegravir hasta el día 56.

Entre los mutantes resistentes a la integrasa conocidos probados, se observó resistencia leve (≥ 5 veces pero <10 veces la resistencia) con E92Q/N155H, G118R, G140S/Q148H, Y143H/N155H, Q148K, Q148R, T66K/L74M y G140S/Q148K. Se observó alta resistencia (resistencia ≥ 10 veces mayor) con E138K/Q148K, V72I/E138K/Q148K, E138K/Q148R, E138K/G140S/Q148R, L74M/V75A/G140S/Q148H, G140C/Q148R, Q148R/N155H y G140S/Q148R.

Resistencia en vivo

HPTN 083

En el análisis principal del estudio HPTN 083, hubo 13 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir y 39 infecciones incidentes en el brazo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC). En el brazo de cabotegravir, ocurrieron 5 infecciones incidentes al recibir inyecciones de PrEP de cabotegravir, de las cuales 4 participantes recibieron inyecciones a tiempo y 1 participante recibió una inyección fuera de horario. Cinco infecciones incidentes ocurrieron ≥ 6 meses después de la última dosis de cabotegravir PrEP. Se produjeron tres infecciones incidentes durante el período de introducción oral.

Se intentó el genotipado y fenotipado del VIH en la primera visita donde la carga viral del VIH era >500 copias/mL. De las 13 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir, 4 participantes tenían mutaciones de resistencia a INSTI. En el brazo de TDF/FTC, los 4 participantes con resistencia a NRTI (incluidos 3 que tenían resistencia multiclase) incluyeron 3 con M184V/I y uno con K65R.

Ninguno de los 5 participantes que se infectaron después de una interrupción prolongada de la administración de cabotegravir tenía mutaciones de resistencia a INSTI. No se pudo generar ni el genotipo ni el fenotipo para uno de los 5 participantes, con solo 770 copias/mL de ARN del VIH-1. No se pudo generar el fenotipo de integrasa para uno de los 4 participantes restantes. Los 3 participantes restantes mantuvieron la susceptibilidad a todos los INSTIs.

Tres participantes se infectaron durante la fase inicial oral, antes de recibir las inyecciones de cabotegravir. Un participante con niveles indetectables de cabotegravir en plasma no tenía mutaciones de resistencia a INSTI y era susceptible a todos los INSTI. Dos participantes con las concentraciones detectables de cabotegravir en plasma tenían mutaciones de resistencia a INSTI. El primer participante tenía mutaciones resistentes a INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R y E157Q. No se pudo generar el fenotipo de integrasa. El segundo participante tenía mutaciones de resistencia INSTI E138A y Q148R. Este virus

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

fue resistente a cabotegravir (cambio de veces = 5,92) pero susceptible a dolutegravir (cambio de veces = 1,69).

Cinco participantes adquirieron el VIH-1, a pesar de las inyecciones de cabotegravir a tiempo para 4 participantes y una inyección fuera de horario para un participante. Dos participantes tenían cargas virales demasiado bajas para analizar. El tercer participante no tenía mutaciones de resistencia a INSTI en la primera visita virémica (semana 17), pero tenía R263K a los 112 y 117 días después. Si bien no se pudo determinar el fenotipo 112 días después, el fenotipo del día 117 mostró que este virus era susceptible tanto a cabotegravir (cambio de veces = 2,32) como a dolutegravir (cambio de veces = 2,29). El cuarto participante tenía mutaciones de resistencia a INSTI G140A y Q148R. El fenotipo mostró resistencia a cabotegravir (cambio de veces = 13) pero susceptibilidad a dolutegravir (cambio de veces = 2,09). El quinto participante no tenía mutaciones de resistencia a INSTI.

Además de las 13 infecciones incidentes, otro participante estaba infectado con VIH-1 en el momento de la inscripción y no tenía mutaciones de resistencia a INSTI en ese momento; sin embargo, 60 días después, se detectaron las mutaciones de resistencia a INSTI E138K y Q148K. No se pudo generar el fenotipo.

Después del análisis primario, se realizaron pruebas virológicas retrospectivas extendidas para caracterizar mejor el momento de las infecciones por VIH. Como resultado, se determinó que una de las 13 infecciones incidentes en un participante que recibió inyecciones de cabotegravir a tiempo era una infección prevalente.

HPTN 084

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

En el brazo de cabotegravir, ocurrieron 2 infecciones incidentes mientras recibía inyecciones; un participante recibió 3 inyecciones tardías de cabotegravir y ambos no se habían adherido al cabotegravir oral.

Se produjeron dos infecciones incidentes después de la última dosis de cabotegravir oral; ambos participantes no cumplieron con cabotegravir oral. La primera visita seropositiva se produjo aprox. 11 semanas después de la inscripción para un participante y 57 semanas después de la inscripción para el otro.

Se intentó la genotipificación del VIH en la primera visita donde la carga viral del VIH era >500 c/mL (primera visita virémica). Los resultados del genotipado del VIH estaban disponibles para 3 de los 4 participantes del brazo de cabotegravir. No se detectaron mutaciones importantes de resistencia a INSTI.

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Los resultados del genotipado del VIH estuvieron disponibles para 33 de las 36 infecciones incidentes en el grupo TDF/FTC. Un participante tenía una mutación importante de NRTI (M184V); este participante también tenía resistencia a los NNRTI con la mutación K103N. Otros nueve participantes tenían resistencia a los NNRTI (7 tenían K103N, solo o con E138A o P225H; 1 tenía K101E solo; 1 tenía E138K solo).

Después del análisis primario, se realizaron pruebas virológicas retrospectivas extendidas 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.

Efectos sobre el electrocardiograma

En un ensayo cruzado de tres períodos, aleatorizado, controlado con placebo, 42 sujetos sanos se aleatorizaron en 6 secuencias aleatorias y recibieron tres dosis de administración oral de placebo, cabotegravir 150 mg cada 12 horas (la Cmax media en estado estacionario fue de aproximadamente 2,8 -veces y 5,6 veces por encima de la dosis oral una vez al día de 30 mg y la inyección de cabotegravir de 600 mg cada dosis de 2 meses, respectivamente), o una dosis única de 400 mg de moxifloxacino (control activo). Después del ajuste de la línea de base y del placebo, el cambio de QTc medio coincidente máximo en el tiempo basado en el método de corrección de Fridericia (QTcF) para cabotegravir fue de 2,62 msec (IC superior del 90 % de 1 lado: 5,26 msec). Cabotegravir no prolongó el intervalo QTc más de 24 horas después de la dosis.

Ensayos clínicos

Eficacia clínica

La eficacia de APRETUDE para reducir el riesgo de contraer la infección por el VIH-1 se evaluó en dos estudios aleatorizados (1:1), doble ciego, multicéntrico, de dos brazos, controlados, HPTN 083 en hombres y mujeres transgénero no infectados por el VIH-1 que tienen sexo con hombres y tienen evidencia de comportamiento de alto riesgo de infección por VIH-1 y HPTN 084 en mujeres cisgénero no infectadas por VIH-1 en riesgo de adquirir VIH-1. La eficacia de APRETUDE se comparó con tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) por vía oral.

Los participantes asignados al azar para recibir una dosis inicial oral iniciada con APRETUDE comprimidos recubiertos 30 mg de APRETUDE y un placebo al día, durante un máximo de 5 semanas, seguido de una inyección intramuscular (IM) de APRETUDE (inyección única de 600 mg [3 mL], en el mes 1, 2 y cada 2 meses a partir de entonces y un comprimido recubierto diario de placebo. Los participantes asignados al azar para recibir TDF/FTC 300 mg/FTC 200 mg por vía oral y placebo durante un máximo de 5 semanas, seguido de TDF 300 mg/FTC 200 mg por vía oral al día y placebo (IM) inyección (3 mL, emulsión inyectable de lípidos al 20% en los meses 1, 2 y cada 2 meses a partir de entonces).

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

HPTN 083

En HPTN 083, un estudio de no inferioridad, 4566 hombres cisgénero y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres, fueron aleatorizados 1:1 y recibieron cabotegravir (n=2281) o TDF/FTC (n=2285) como medicación de estudio ciego hasta a la semana 153.

Al inicio del estudio, la mediana de edad de los participantes era de 26 años, el 12 % eran mujeres transgénero, el 72 % no eran blancas y el 67 % tenían menos de 30 años.

El criterio principal de valoración fue la tasa de infecciones por el VIH incidentes entre los participantes asignados al azar a los comprimidos recubiertos de APRETUDE y las inyecciones de APRETUDE en comparación con TDF/FTC orales (corregido por interrupción temprana). El análisis principal demostró la superioridad de APRETUDE en comparación con TDF/FTC con una reducción del 66 % en el riesgo de contraer una infección por VIH incidente, cociente de riesgos instantáneos (CI del 95 %) 0,34 (0,18, 0,62); pruebas adicionales revelaron que una de las infecciones con cabotegravir era prevalente, lo que produjo una reducción del 69 % en el riesgo de incidentes de infección en relación con TDF/FTC (consulte la Tabla 8).

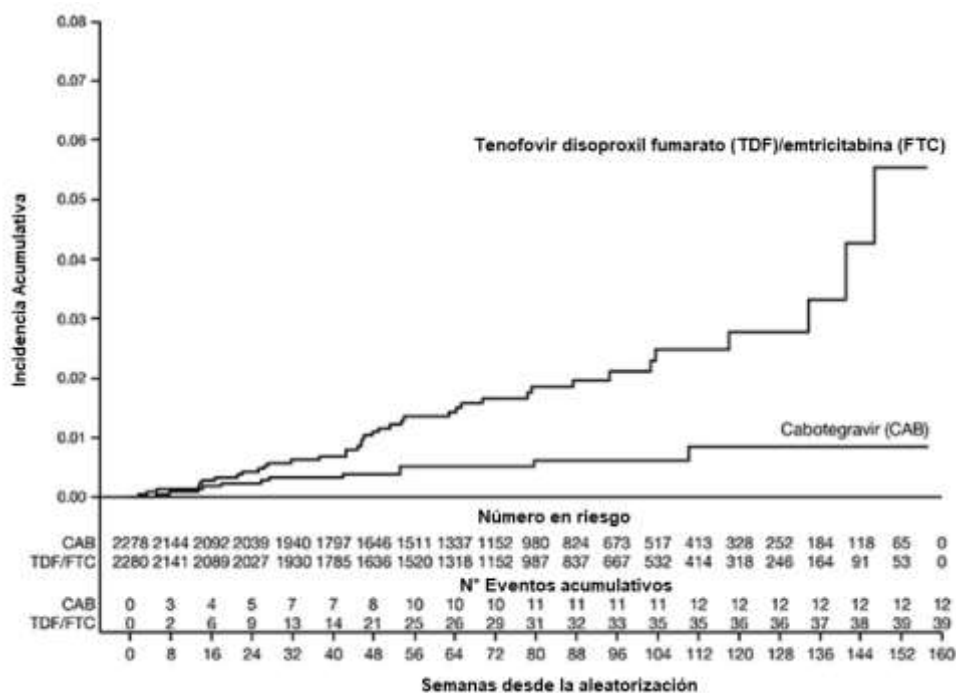
Tabla 8 Criterio principal de valoración de la eficacia: comparación de las tasas de infecciones incidentes por el VIH durante la fase aleatoria en HPTN 083 (mITT, pruebas virológicas retrospectivas extendidas)

	Cabotegravir (N = 2,278)	TDF/FDC (N = 2,281)	Valor P de Superioridad
Persona - años	3,211	3,193	
Infecciones por VIH-1 (tasa de incidencia por 100 persona - años)	12 ^a (0.37)	39 (1.22)	
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95 %)	0.31 (0.16, 0.58)		P = 0.0003

^a Después del análisis primario, se realizaron pruebas virológicas retrospectivas extendidas para caracterizar mejor el momento de las infecciones por VIH-1. Como resultado, se determinó que 1 de las 13 infecciones incidentes por el VIH-1 en los participantes que recibieron APRETUDE era una infección prevalente. El cociente de riesgos instantáneos original (IC del 95 %) del análisis primario es 0,34 (0,18, 0,62).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Figura 1. Incidencia acumulada de infecciones por VIH en HPTN 083



Los resultados de todos los análisis de subgrupos fueron consistentes con el efecto protector general, observándose una tasa más baja de infecciones por VIH-1 incidentes en los participantes asignados al azar a APRETUDE en comparación con los participantes asignados al azar a TDF/FTC (consulte la Tabla 9).

Tabla 9 Tasa de infección incidente por VIH-1 por subgrupo en HPTN 083 (mITT, pruebas virológicas retrospectivas extendidas)

Subgrupo	Incidencia de cabotegravir por 100 años-persona	Cabotegravir Persona años	Incidencia TDF/FTC por 100 años-persona	TDF/FTC (años-persona)	HR (95% CI)
Edad					
<30 años	0.47	2110	1.66	1987	0.29 (0.15, 0.59)
≥30 años	0.18	1101	0.50	1206	0.39 (0.08, 1.84)
Género					
MSM	0.35	2836	1.14	2803	0.32 (0.16, 0.64)
TGW	0.54	371	1.80	389	0.34 (0.08, 1.56)
Raza(EE.UU.)					
Blanco	0.58	691	2.28	703	0.26 (0.09, 0.76)
No-Blanco	0.00	836	0.50	801	0.11 (0.00, 2.80)
Región					
EE.UU	0.26	1528	1.33	1504	0.21 (0.07, 0.60)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APREUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

América latina	0.49	1020	1.09	1011	0.47 (0.17, 1.35)
Asia	0.35	570	1.03	581	0.39 (0.08, 1.82)
África	1.08	93	2.07	97	0.63 (0.06, 6.50)

HSH=Hombres cisgénero que tienen sexo con hombres.

TGW=Mujeres transgénero que tienen sexo con hombres.

HPTN 084

En HPTN 084, un estudio de superioridad, 3224 mujeres cisgénero fueron aleatorizadas 1:1 y recibieron cabotegravir (n=1614) o TDF/FTC (n=1610) como medicación de estudio ciego hasta Semana 153.

Al inicio del estudio, la mediana de edad de los participantes era de 25 años, >99 % no eran blancos, >99 % eran mujeres cisgénero y 49 % tenían <25 años.

El criterio principal de valoración fue la tasa de infecciones por el VIH incidentes entre los participantes asignados al azar a los comprimidos de APREUDE y las inyecciones de APREUDE en comparación con TDF/FTC orales (corregido por interrupción temprana). El análisis principal demostró la superioridad de APREUDE en comparación con TDF/FTC con una reducción del 88 % en el riesgo de contraer una infección incidente por VIH-1 (CI del 95 %) 0,12 (0,05, 0,31); pruebas adicionales revelaron que 1 de las infecciones en APREUDE era prevalente y luego producía una reducción del 90 % en el riesgo de infección incidente por VIH-1 en relación con TDF/FTC (consulte la Tabla 10).

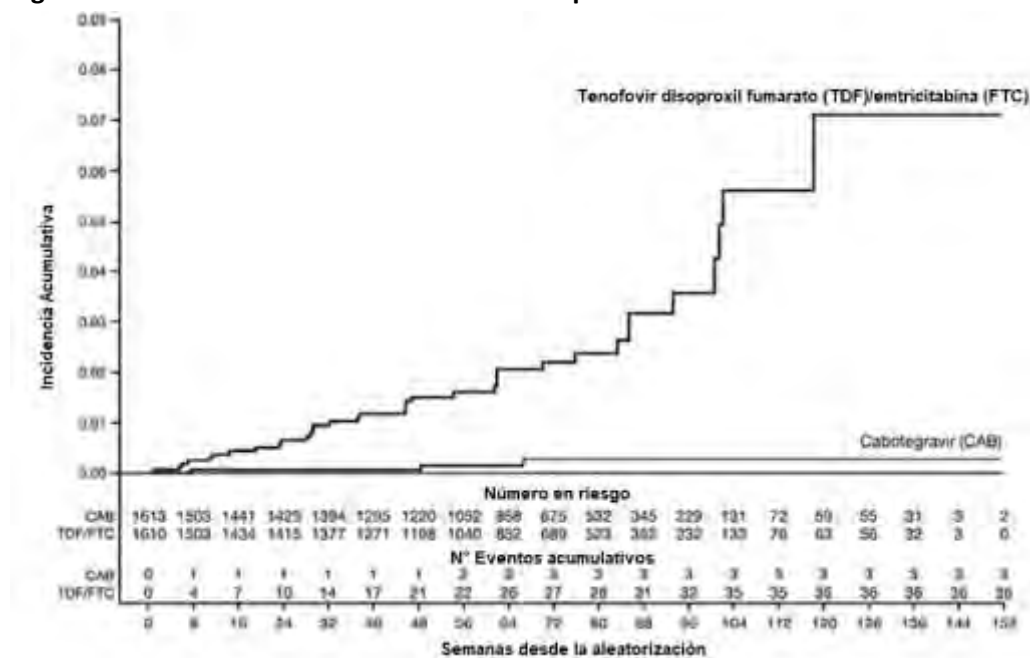
Tabla 10 Variable principal de eficacia en HPTN 084: Comparación de las tasas de infecciones por VIH incidentes durante la fase aleatoria (MITT, pruebas virológicas retrospectivas ampliadas)

	Cabotegravir (N=1613)	TDF/FDC (N=1610)	Valor P de superioridad
<u>Persona - años</u>	1960	1946	
Infecciones incidentes de VIH-1 (tasa de incidencia por 100 persona - años)	3 ^a (0.15)	36 (1.85)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	0.10 (0.04, 0.27)		P<0.0001

^a Después del análisis primario, se realizaron pruebas virológicas retrospectivas extendidas para caracterizar mejor el momento de las infecciones por VIH-1. Como resultado, se determinó que 1 de las 4 infecciones incidentes por el VIH-1 en los participantes que recibieron APREUDE era una infección prevalente. El cociente de riesgos instantáneos original corregido por la interrupción temprana (CI del 95 %) del análisis primario es 0,12 (0,05, 0,31).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Figura 2. Incidencia acumulada de infecciones por VIH en HPTN 084



Los resultados de los análisis de subgrupos planificados previamente fueron consistentes con el efecto protector general, observándose una tasa más baja de infecciones incidentes por VIH-1 en los participantes asignados al azar a APRETUDE en comparación con los participantes asignados al azar a TDF/FTC (consulte la Tabla 11).

Tabla 11 Tasa de infección incidente por VIH-1 por subgrupo en HPTN 084 (MITT, prueba virológica retrospectiva extendida)

Subgrupo	Incidencia de cabotegravir por 100 persona - años	Cabotegravir Persona-años	TDF/FTC Incidencia por 100 persona - años	TDF/FTC Persona-años	Cociente de riesgo (95% CI)
Edad					
< 25 años	0.23	868	2.34	853	0.12 (0.03, 0.46)
≥25 años	0.09	1,093	1.46	1,093	0.09 (0.02, 0.49)
Índice de masa corporal					
<30	0.22	1,385	1.88	1,435	0.12 (0.04, 0.38)
≥30	0.00	575	1.76	511	0.04 (0.00, 0.93)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Adolescentes

La seguridad y eficacia de APRETUDE para la PrEP contra el VIH-1 en adolescentes en riesgo de 12 años o más y que pesan al menos 35 kg está respaldada por datos de 2 ensayos adecuados y bien controlados de APRETUDE para la PrEP contra el VIH-1 en adultos con datos farmacocinéticos y de seguridad de estudios en adultos infectados por el VIH-1 a los que se les administró CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir y rilpivirina), y en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 a los que se les administró componentes separados de CABENUVA además de su terapia antirretroviral actual (ver sección 4.2 Posología y formas de administración, sección 4.8 Efectos adversos, sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Comprimidos recubiertos

La farmacocinética de cabotegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad farmacocinética de cabotegravir es de moderada a alta. En estudios de Fase I en sujetos sanos, el CVb% entre sujetos para AUC, Cmax y Ctau osciló entre el 34 y el 91 % en los estudios con sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Suspensión inyectable de liberación prolongada

La farmacocinética de cabotegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad farmacocinética de cabotegravir es de moderada a alta. En los sujetos infectados por el VIH que participaron en los estudios de fase III, el CVb% entre sujetos para Ctau osciló entre el 39 y el 48 %. Se observó una variabilidad más alta entre sujetos que oscilaba entre el 65 y el 76 % con la administración de dosis única de cabotegravir suspensión inyección de liberación prolongada.

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos después de cabotegravir por vía oral una vez al día, y el inicio y cada 2 meses de continuación de las inyecciones intramusculares

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (percentil 5, 95) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μ•h/mL)	Cmax (μ/mL)	Ctau (μ/mL)
Inicio oral ^c	30 mg una vez al día	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
Inyección inicial ^d	Dosis inicial de 600 mg IM	1591 (714, 3245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
Cada inyección de 2 meses ^e	600 mg IM Cada 2 meses	3764 (2431, 5857)	4.0 (2.3, 6.8)	1.6 (0.8, 3.0)

^aLos valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en estimaciones post-hoc individuales de modelos PK poblacionales para pacientes en estudios de tratamiento de Fase III de estudios de tratamiento del VIH.

^btau es intervalo de dosificación: 24 horas para administración oral; 1 mes para la inyección inicial y 2 meses por cada 2 meses para inyecciones IM de suspensión inyectable de liberación prolongada.

^cLos valores de los parámetros farmacocinéticos iniciales orales representan el estado estacionario.

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

^dLos valores de C_{max} 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 AUC(0-tau) y C_{tau} reflejan la inyección inicial. Cuando se administró sin introducción oral a receptores infectados por el VIH (n = 110), la media geométrica observada de cabotegravir (percentil 5, 95) C_{max} (1 semana después de la inyección inicial) fue de 1,89 mcg/mL (0,438, 5,69) y C_{tau} fue 1,43 mcg/mL (0,403, 3,90).

^eLos valores de los parámetros farmacocinéticos representan el estado estacionario.

Absorción

Comprimidos recubiertos

Cabotegravir se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una mediana de T_{max} a las 3 horas después de la dosis para la formulación en comprimidos recubiertos. La linealidad de la farmacocinética de cabotegravir depende de la dosis y la formulación. Luego de la administración oral de formulaciones en comprimidos recubiertos, la farmacocinética de cabotegravir fue proporcional a la dosis a ligeramente menos que proporcional a la dosis de 5 mg a 60 mg. Con la dosificación una vez al día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza a los 7 días.

Cabotegravir puede administrarse con o sin alimentos. Los alimentos aumentaron el grado de absorción de cabotegravir. La biodisponibilidad de cabotegravir es independiente del contenido de comida: las comidas ricas en grasas aumentaron el AUC_(0-∞) de cabotegravir en un 14 % y aumentaron la C_{max} en un 14 % en relación con las condiciones en ayunas. Estos aumentos no son clínicamente significativos.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de cabotegravir.

Suspensión inyectable de liberación prolongada

La inyección de cabotegravir exhibe una farmacocinética de absorción limitada porque cabotegravir se absorbe lentamente en la circulación sistémica desde el músculo glúteo, lo que da como resultado concentraciones plasmáticas sostenidas. Después de una dosis intramuscular única de 600 mg, las concentraciones plasmáticas de cabotegravir son detectables el primer día con concentraciones medianas de cabotegravir a las 4 horas posteriores a la dosis de 0,290 mg/ml, que está por encima de PA-IC₉₀ *in vitro* de 0,166 mg/ml, y alcanza el máximo concentración plasmática con una mediana de T_{max} de 7 días. Las concentraciones objetivo se alcanzan después de la inyección IM inicial (consulte la Tabla 11). Se ha detectado cabotegravir en plasma hasta 52 semanas o más después de la administración de una única inyección. La exposición plasmática de CAB aumenta en proporción o ligeramente menos que en proporción a la dosis después de una inyección IM única y repetida de dosis que oscilan entre 100 y 800 mg.

Distribución

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

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Cabotegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino, luego de una sola inyección IM de 3 ml (600 mg), como se observó en un estudio en participantes sanos (n = 15). Las concentraciones medianas de cabotegravir en el día 3 (la muestra farmacocinética de tejido más temprana) fueron 0,49 mg/ml en tejido cervical, 0,29 mg/ml en fluido cervicovaginal, 0,37 mg/ml en tejido vaginal, 0,32 mg/ml en tejido rectal y 0,69 mg/mL en fluido rectal, que están por encima del PA-IC90 *in vitro*.

Metabolismo

Cabotegravir se metaboliza principalmente por UGT1A1 con un componente menor de UGT1A9. Cabotegravir es el compuesto circulante predominante en plasma, representando > 90% del radiocarbono total en plasma. Tras la 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 de la dosis oral total se excreta como cabotegravir inalterado en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe al fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado de glucuronidato, que puede degradarse aún más para formar el compuesto original en la luz intestinal. Se observó la presencia de cabotegravir en muestras de bilis duodenal. El metabolito del ácido glucurónico también estuvo presente en algunas, pero no en todas las muestras de bilis duodenal. El 27 % de la dosis oral total se excreta en la orina, principalmente como un metabolito glucurónico (75 % de la radiactividad en la orina, 20 % de la dosis total).

Excreción

Comprimidos Recubiertos

Cabotegravir tiene una semivida terminal media de 41 h y un aclaramiento aparente (CL/F) de 0,21 L por hora observado tras la administración oral en sujetos sanos.

Suspensión inyectable de liberación prolongada

La vida media aparente media de la fase terminal de cabotegravir está limitada por la tasa de absorción y se estima que es de 5,6 a 11,5 semanas después de una inyección IM de dosis única. La vida media aparente significativamente más prolongada en comparación con la administración oral refleja la absorción desde el lugar de la inyección hacia la circulación sistémica. El CL/F aparente fue de 0,151 L/h.

Poblaciones especiales de pacientes

Género

Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del género sobre la exposición a cabotegravir. Además, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de cabotegravir en el estudio HPTN 083 por género, incluso en hombres cisgénero y mujeres transgénero con o sin uso de terapia hormonal cruzada. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Raza

Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario ajustar la dosis en función de la raza.

IMC

Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del IMC sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario ajustar la dosis en función del IMC.

Adolescentes (edad > 12 años a < 18 años)

Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre los adolescentes infectados por el VIH-1 y los participantes adultos infectados y no infectados por el VIH-1 del programa de desarrollo de cabotegravir, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para los adolescentes que pesan ≥ 35 kg.

Tabla 13. Parámetros farmacocinéticos previstos después de cabotegravir por vía oral una vez al día, y el inicio y las inyecciones intramusculares de continuación cada 2 meses en participantes adolescentes de 12 a menos de 18 años (≥ 35 kg)

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (percentil 5, 95) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{h/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Ctau ($\mu\text{g/mL}$)
Inicio oral ^c	30 mg una vez al día	193 (106, 346)	14.4 (8.02, 25.5)	5.79 (2.48, 12.6)
Inyección inicial ^d	Dosis inicial de 600 mg IM	2123 (881, 4938)	11.2 (5.63, 21.5)	1.84 (0.64, 4.52)
Cada inyección de 2 meses ^e	600 mg IM Cada 2 meses	4871 (2827, 8232)	7.23 (3.76, 14.1)	2.01 (0.64, 4.73)

^aLos valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en simulaciones de modelos PK poblacionales en una población adolescente virtual infectada por el VIH-1 que pesaba entre 35 y 156 kg.

^btau es intervalo de dosificación: 24 horas para administración oral; 1 mes para la inyección inicial, 2 meses por cada 2 meses para inyecciones IM de suspensión inyectable de liberación prolongada.

^cLos valores de los parámetros farmacocinéticos iniciales orales representan el estado estacionario.

^dLos valores de Cmax 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 AUC(0-tau) y Ctau reflejan la inyección inicial.

^eLos valores de los parámetros farmacocinéticos representan el estado estacionario.

Niños

No se han establecido las recomendaciones de farmacocinética y dosificación de cabotegravir en niños menores de 12 años o de 35 kg o menos.

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Ancianos

El análisis farmacocinético poblacional de cabotegravir no reveló ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a cabotegravir. Los datos farmacocinéticos de cabotegravir en sujetos mayores de 65 años son limitados.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal grave (CrCL <30 ml/min y sin diálisis) y sujetos sanos equivalentes. No es necesario ajustar la dosis para personas con insuficiencia renal de leve a grave (no en diálisis). Cabotegravir no se ha estudiado en personas en diálisis.

Insuficiencia hepática

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos equivalentes. No es necesario ajustar la dosis para personas con insuficiencia hepática de leve a moderada (puntuación A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de cabotegravir.

Individuos infectados por VHB y VHC

No hay datos sobre el uso de cabotegravir en sujetos con infección por VHB y VHC en estudios de PrEP.

Polimorfismos en enzimas metabolizadoras de fármacos

En un metanálisis de sujetos sanos e infectados por el VIH, los sujetos infectados por el VIH con genotipos UGT1A1 que confieren un metabolismo deficiente de cabotegravir tuvieron un aumento de 1,2 veces en el AUC, Cmax y Ctau medios de cabotegravir en estado estacionario después de la inyección de cabotegravir frente a la media de 1,38 veces aumentar después de la administración oral de cabotegravir. Esto fue similar al aumento medio de 1,3 a 1,5 veces en el estado estacionario de cabotegravir, cabotegravir AUC, Cmax y Ctau observado después de cabotegravir oral en sujetos sanos e infectados por el VIH combinados. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. Los polimorfismos en UGT1A9 no se asociaron con diferencias en la farmacocinética de cabotegravir, por lo que no es necesario ajustar la dosis en sujetos con polimorfismos en UGT1A1 o UGT1A9.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad

Cabotegravir no fue mutagénico ni clastogénico utilizando pruebas *in vitro* en bacterias y células de mamífero cultivadas, y un ensayo de micronúcleo de roedores *in vivo*.

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

Carcinogenicidad

Cabotegravir no fue cancerígeno en estudios orales a largo plazo en ratones y ratas en dosis que resultaron en hasta 7–8 y 26 veces, respectivamente (75 mg/kg/día en ratones y ratas macho y 35 mg/kg/día en ratones hembra), el AUC máximo en pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos Recubiertos

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Glicolato sodico de almidón de papa

Estearato de magnesio

Dióxido de titanio

Macrogol

Suspensión Inyectable de liberación prolongada

Manitol

Polisorbato

Macrogol

Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, la inyección de cabotegravir no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Tiempo de vida útil

La fecha de caducidad se puede encontrar en el envase.

Una vez que la suspensión se ha introducido en la jeringa, la inyección debe usarse lo antes posible, pero puede almacenarse hasta 2 horas a temperatura ambiente. Si se exceden las 2 horas, se debe desechar el medicamento, la jeringa y la aguja.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar a 30°C o menos.

Ref.: RF2293894/24

Reg. ISP. N° F-28745/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APRETUDE SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 600 mg/3 mL (CABOTEGRAVIR)

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos Recubiertos

Estuche de cartulina, que contiene frasco PEAD blanco opaco con tapa de PP a prueba de niños y sello térmico de inducción de polietileno, más folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado y rotulado.

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Estuche de cartulina que contiene frasco ampolla de vidrio borosilicato tipo I, con tapón de bromobutilo, sello y tapa de color gris, más el folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado y rotulado

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.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías de ViiV Healthcare.

©2024 Grupo de compañías de ViiV Healthcare o sus licenciantes.

Versión: AU-PI-Apretude-003