https://trungtamthuoc.com/

Rx

APRETUDE
Cabotegravir

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Để xa tầm tay trẻ em.
Lắc kỹ trước khi dùng.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ

THÀNH PHẦN
Thành phần hoạt chất:
Mỗi lọ 3 mL chứa 600 mg cabotegravir (dưới dạng cabotegravir axit tự do).
Thành phần tá dược
Mannitol (E421), Polysorbate 20 (E432), Macrogol (E1521), nước pha tiêm.
Dạng bào chế
Hỗn dịch tiêm giải phóng kéo dài
Hỗn dịch đồng nhất sau khi lắc (free-flowing), có màu trắng cho đến hồng nhạt.

CHỈ ĐỊNH
Thuốc tiêm *APRETUDE* được chỉ định dự phòng trước phơi nhiễm (PrEP) để giảm nguy cơ nhiễm HIV-1 mắc phải qua đường tình dục ở những người có nguy cơ và có cân nặng tối thiểu 35 kg (xem mục *Liều lượng và Cách dùng*, *Cảnh báo và Thận trọng*).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG
Liều lượng
Người dùng thuốc phải có kết quả xét nghiệm HIV-1 âm tính, tuân theo các hướng dẫn hiện hành trước khi bắt đầu sử dụng *APRETUDE*.
Trước khi bắt đầu dùng *APRETUDE*, những người dùng thuốc nên được lựa chọn cẩn thận, đồng ý với liệu trình bắt buộc và được tư vấn về tầm quan trọng của việc tuân thủ các lần thăm khám theo liệu trình để giúp giảm nguy cơ nhiễm HIV-1 mắc phải.
Cách dùng
Tham khảo Hướng dẫn sử dụng về chi tiết từng bước trong quy trình tiêm thuốc (xem mục *Sử dụng & Xử lý*).
Cần cân nhắc chỉ số khối cơ thể (BMI) của từng cá nhân để đảm bảo chiều dài kim đến được cơ mông.
Người lớn, thanh thiếu niên có cân nặng tối thiểu 35 kg
Sau khi trao đổi với từng người, bác sĩ có thể tiến hành tiêm *APRETUDE* trực tiếp (xem Bảng 2 để biết các khuyến cáo về liều lượng).
Ngoài ra, có thể khởi đầu sử dụng viên nén *APRETUDE* đường uống để đánh giá khả năng dung nạp với cabotegravir trước khi dùng *APRETUDE* dạng tiêm (xem Bảng 1).
Khởi đầu bằng đường uống **(Viên nén bao phim)**

https://trungtamthuoc.com/

Khi khởi đầu bằng đường uống, khuyến cáo sử dụng viên nén *APRETUDE* trong khoảng một tháng (tối thiểu 28 ngày) để đánh giá khả năng dung nạp với cabotegravir trước khi bắt đầu dùng *APRETUDE* dạng tiêm.

Bảng 1 Liệu trình khởi đầu bằng đường uống

	KHỞI ĐẦU BẰNG ĐƯỜNG UỐNG
Thuốc	**Trong 1 tháng (tối thiểu 28 ngày), sau đó chuyển sang dùng dạng tiêm**
APRETUDE	30 mg một lần mỗi ngày

Hỗn dịch tiêm

Tiêm khởi đầu

Liều thuốc tiêm *APRETUDE* khởi đầu được khuyến cáo là một liều đơn 3 mL (600 mg) theo đường tiêm bắp. Nếu đã khởi đầu bằng đường uống thì lần tiêm đầu tiên nên được lên kế hoạch vào ngày cuối dùng thuốc đường uống hoặc trong vòng 3 ngày sau đó.

Một tháng sau đó, nên tiêm bắp mũi khởi đầu thứ hai liều 3 mL (600 mg). Người dùng thuốc có thể thực hiện lần tiêm khởi đầu thứ hai, 3 mL (600 mg), trong vòng tối đa 7 ngày trước hoặc sau so với lịch tiêm thuốc.

Các lần tiêm tiếp theo

Sau lần tiêm khởi đầu thứ hai, liều tiêm tiếp theo của thuốc *APRETUDE* được khuyến cáo là một liều đơn 3 mL (600 mg) theo đường tiêm bắp, cách nhau mỗi 2 tháng. Người dùng thuốc có thể được tiêm trong khoảng tối đa 7 ngày trước hoặc sau so với lịch tiêm thuốc.

Bảng 2 Liệu trình tiêm thuốc (tiêm bắp)

	CÁC LẦN TIÊM KHỞI ĐẦU (cách nhau một tháng)	**CÁC LẦN TIÊM TIẾP THEO (cách nhau mỗi hai tháng)**
Thuốc	**Sử dụng ngay dạng tiêm: Tháng thứ nhất và tháng thứ hai** **hoặc** **Sử dụng sau khi khởi đầu bằng đường uống: Tháng thứ hai và tháng thứ ba**	**Hai tháng sau lần tiêm khởi đầu cuối cùng, và từ đó về sau tiêm mỗi 2 tháng một lần**
APRETUDE	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

Quên/bỏ lỡ liều

Khuyến cáo phải tuân thủ chặt chẽ lịch tiêm thuốc.

Người dùng thuốc quên/bỏ lỡ một lần tiêm thuốc theo lịch cần được đánh giá lại về mặt lâm sàng và thực hiện xét nghiệm HIV để đảm bảo việc tiếp tục PrEP vẫn còn phù hợp. Xem Bảng 3 về các khuyến cáo sau khi quên/bỏ lỡ tiêm thuốc.

Nếu để trễ quá 7 ngày so với lịch tiêm thuốc, có thể dùng viên nén *APRETUDE* (30 mg) một lần mỗi ngày để thay thế cho lần tiêm thuốc theo lịch đó. Khi thời gian dùng PrEP đường uống kéo dài hơn hai tháng, khuyến cáo sử dụng phác đồ đường uống thay thế.

Liều PrEP đường uống đầu tiên phải thực hiện 2 tháng (+/- 7 ngày) sau lần tiêm *APRETUDE* gần nhất. Để quay lại dạng tiêm, nên lên kế hoạch để tiêm thuốc vào ngày cuối của PrEP đường uống hoặc trong vòng 3 ngày sau đó, như khuyến cáo trong Bảng 3.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 3: Các khuyến cáo về tiêm thuốc sau khi quên/bỏ lỡ lịch tiêm thuốc hoặc sau khi dùng PrEP đường uống để thay thế cho một lần tiêm

Quên/bỏ lỡ lịch tiêm thuốc	
Thời gian tính từ lần tiêm gần nhất	**Khuyến cáo**
Nếu quên/bỏ lỡ lần tiêm khởi đầu thứ hai và thời gian bỏ lỡ tính từ lần tiêm khởi đầu thứ nhất:	
≤ 2 tháng	Tiêm một mũi 3 mL (600 mg) càng sớm càng tốt và tiếp tục với lịch tiêm thuốc mỗi 2 tháng một lần.
> 2 tháng	Cần bắt đầu lại bằng mũi tiêm khởi đầu thứ nhất, 3 mL (600 mg), và tiêm mũi khởi đầu thứ hai một tháng sau đó, 3 mL (600 mg). Sau đó tuân theo lịch tiêm mỗi hai tháng một lần.
Nếu quên/bỏ lỡ lần tiêm thứ ba hoặc các lần tiếp theo sau đó và thời gian bỏ lỡ tính từ lần tiêm trước đó:	
≤ 3 tháng	Tiêm một mũi 3 mL (600 mg) càng sớm càng tốt và tiếp tục với lịch tiêm thuốc mỗi 2 tháng một lần.
> 3 tháng	Cần bắt đầu lại bằng mũi tiêm khởi đầu thứ nhất, 3 mL (600 mg), và tiêm mũi khởi đầu thứ hai một tháng sau đó, 3 mL (600 mg). Sau đó tuân theo lịch tiêm mỗi hai tháng một lần.

Thanh thiếu niên và trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của *APRETUDE* trên trẻ em và thanh thiếu niên có cân nặng dưới 35 kg.

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi. Dữ liệu sử dụng *APRETUDE* ở người từ 65 tuổi trở lên còn hạn chế (*xem mục Dược động học – Các nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

Suy thận

Không cần chỉnh liều ở người suy thận mức độ nhẹ đến nặng và không phải thẩm tách máu (*xem mục Dược động học – Các nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

Suy gan

Không cần chỉnh liều ở người suy gan nhẹ hoặc trung bình (thang điểm xơ gan Child-Pugh mức A hoặc B). *APRETUDE* chưa được nghiên cứu ở người suy gan nặng (thang điểm xơ gan Child-Pugh mức C) (*xem mục Dược động học – Các nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

APRETUDE PrEP chống chỉ định trên những người:

- quá mẫn với *APRETUDE* hoặc với bất kỳ thành phần tá dược trong hỗn dịch tiêm.
- đang dùng rifampicin, rifapentine, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine và oxcarbazepine.

https://trungtamthuoc.com/

- dương tính với HIV-1

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Chiến lược dự phòng nhiễm HIV-1 toàn diện

APRETUDE không phải lúc nào cũng có hiệu quả trong dự phòng nhiễm HIV-1 (xem mục *Các nghiên cứu lâm sàng*). Thời gian khởi phát tác dụng bảo vệ của *APRETUDE* sau khi sử dụng chưa được xác định.

APRETUDE nên được sử dụng để dự phòng trước phơi nhiễm như một phần của chiến lược dự phòng nhiễm HIV-1 toàn diện, bao gồm sử dụng các biện pháp dự phòng HIV-1 khác (ví dụ: kiến thức về HIV-1, định kỳ xét nghiệm các bệnh lây truyền qua đường tình dục khác, sử dụng bao cao su).

APRETUDE chỉ nên được sử dụng để giảm nguy cơ mắc phải HIV-1 trên những người đã có xác nhận âm tính với HIV (xem mục *Chống chỉ định*). Những người này nên được định kỳ xác nhận lại là âm tính với HIV (ví dụ: theo hướng dẫn của địa phương, nhưng không quá mỗi 3 tháng) trong khi dùng *APRETUDE* để dự phòng trước phơi nhiễm.

Nếu đang có các triệu chứng lâm sàng của nhiễm virus cấp tính và gần đây có nghi ngờ phơi nhiễm HIV-1 (< 1 tháng), cần xét nghiệm lại HIV-1.

Nguy cơ kháng thuốc tiềm ẩn

Tiềm ẩn nguy cơ xuất hiện khả năng kháng thuốc với *APRETUDE* nếu người dùng thuốc nhiễm HIV-1 trước hoặc trong khi sử dụng *APRETUDE*, hoặc sau khi ngưng *APRETUDE* PrEP, (xem mục *Đặc tính tác dụng kéo dài của thuốc tiêm APRETUDE*).

Để giảm thiểu vấn đề kháng thuốc, điều cần thiết là phải thực hiện các đánh giá lại trên lâm sàng về nguy cơ nhiễm HIV và định kỳ xét nghiệm để xác nhận tình trạng âm tính với HIV. Những người bị nghi ngờ hoặc được xác nhận nhiễm HIV-1 nên bắt đầu điều trị ART ngay lập tức.

Các hình thức thay thế cho PrEP nên được cân nhắc sau khi ngưng sử dụng *APRETUDE* trên những người tiếp tục có nguy cơ nhiễm HIV và nên bắt đầu trong vòng 2 tháng tính từ lần tiêm *APRETUDE* cuối cùng.

Đặc tính tác dụng kéo dài của thuốc tiêm APRETUDE

Nồng độ của thuốc tiêm cabotegravir có thể vẫn tồn dư trong tuần hoàn cơ thể trong thời gian dài (lên đến 12 tháng hoặc lâu hơn), do đó, các bác sĩ nên cân nhắc đến đặc tính giải phóng kéo dài của *APRETUDE* khi ngưng thuốc (xem mục *Tương tác, Thai kỳ và Cho con bú, và Quá liều*).

Tầm quan trọng của việc tuân thủ

Người dùng thuốc nên được tư vấn định kỳ, tuân thủ nghiêm ngặt lịch dùng thuốc *APRETUDE* theo khuyến cáo nhằm giảm nguy cơ mắc phải HIV-1 và khả năng xuất hiện kháng thuốc.

Phản ứng quá mẫn

Các thuốc ức chế men tích hợp (integrase inhibitors) khác được báo cáo có liên quan đến một số phản ứng quá mẫn. Những phản ứng quá mẫn này được đặc trưng bởi tình trạng phát ban, các triệu chứng thể trạng và đôi khi rối loạn chức năng cơ quan, bao gồm tổn thương gan. Sử dụng *APRETUDE* khởi đầu bằng đường uống trong các nghiên cứu lâm sàng để giúp xác định những người tham gia có thể có nguy cơ bị phản ứng quá mẫn. Mặc dù cho đến nay chưa có mối liên hệ giữa *APRETUDE* và các phản ứng quá mẫn loại này, các bác sĩ vẫn nên cảnh giác và nên ngưng ngay *APRETUDE* và các thuốc khác nghi ngờ gây quá mẫn, nếu xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng quá mẫn (bao gồm, nhưng không giới hạn, phát ban nặng hoặc phát ban kèm theo sốt, khó chịu nói chung, mệt mỏi,

https://trungtamthuoc.com/

đau nhức cơ hoặc khớp, rộp da, sang thương ở miệng, viêm kết mạc, phù mặt, viêm gan, tăng bạch cầu ái toan hoặc phù mạch). Theo dõi tình trạng lâm sàng, kể cả các men gan aminotransferase và có biện pháp điều trị thích hợp. *(xem mục Liều lượng và Cách dùng, Chống chỉ định và Đặc tính tác dụng kéo dài của thuốc tiêm APRETUDE, Các nghiên cứu lâm sàng).*

Độc tính trên gan

Độc tính trên gan đã được báo cáo ở một vài người sử dụng *APRETUDE* có hoặc không có bệnh gan đã biết từ trước (xem mục *Tác dụng không mong muốn).*

Cần cân nhắc theo dõi lâm sàng và cận lâm sàng, nên ngưng sử dụng *APRETUDE* nếu xác nhận có độc tính trên gan và những người dùng thuốc được quản lý theo chỉ định lâm sàng (xem mục *Đặc tính tác dụng kéo dài của thuốc tiêm APRETUDE).*

Tương tác thuốc

Cần thận trọng khi kê *APRETUDE* với các thuốc có thể làm giảm tác dụng của *APRETUDE (*xem mục *Tương tác).*

THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cabotegravir không tác động lên khả năng sinh sản của con đực hoặc con cái (xem mục *Thông tin tiền lâm sàng*).

Thai kỳ

Dữ liệu của *APRETUDE* trên phụ nữ mang thai còn hạn chế. Ảnh hưởng trên việc mang thai ở người chưa được xác định.

Cabotegravir không gây quái thai khi nghiên cứu trên chuột và thỏ mang thai nhưng khi phơi nhiễm với liều cao hơn so với liều điều trị cabotegravir làm chậm việc sinh nở, làm giảm tỉ lệ sinh tồn và khả năng sống sót của chuột con (xem mục *Thông tin tiền lâm sàng*).

Mối liên hệ với việc mang thai ở người vẫn chưa được xác định.

Chỉ nên sử dụng *APRETUDE* trong thai kỳ khi lợi ích mang lại lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn có thể xảy ra cho thai nhi.

Cabotegravir được phát hiện trong tuần hoàn cơ thể đến 12 tháng hoặc lâu hơn sau khi tiêm, do đó, cần xem xét khả năng phơi nhiễm với thai nhi trong thai kỳ (xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*).

Cho con bú

Cabotegravir được dự đoán sẽ tiết vào sữa mẹ dựa trên dữ liệu từ động vật, mặc dù chưa được xác nhận ở người. Cabotegravir có thể hiện diện trong sữa mẹ lên đến 12 tháng hoặc lâu hơn sau lần tiêm *APRETUDE* gần nhất.

Khuyến cáo chỉ nuôi con bằng sữa mẹ nếu lợi ích mang lại lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn có thể xảy ra cho nhũ nhi.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu khảo sát ảnh hưởng của *APRETUDE* đến việc lái xe hoặc khả năng vận hành máy móc. Tình trạng lâm sàng của từng người và hồ sơ biến cố bất lợi của *APRETUDE* cần được xem xét khi cân nhắc khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC

Ảnh hưởng của cabotegravir trên dược động học của các chất khác

In vivo, cabotegravir không có ảnh hưởng đến midazolam, một cơ chất thăm dò CYP3A4. Cabotegravir không phải là chất ức chế có liên quan lâm sàng đối với các enzyme và chất vận chuyển sau: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4,

https://trungtamthuoc.com/

UGT2B7, UGT2B15, và UGT2B17, P-gp, BCRP (breast cancer resistance protein), BSEP (Bile salt export pump), OCT1 (organic cation transporter), OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter), MATE 2-K, MRP (multidrug resistance protein) 2 hoặc MRP4.

Cabotegravir ức chế OAT (organic anion transporter) 1 (IC50=0,81 µM) và OAT3 (IC50=0.41 µM) in vitro, tuy nhiên, theo mô hình dược động học dựa trên sinh lý (PBPK) dự kiến không có tương tác với các cơ chất của OAT ở các nồng độ có liên quan trên lâm sàng.

In vitro, cabotegravir không cảm ứng CYP1A2, CYP2B6, hoặc CYP3A4.

Dựa trên những dữ liệu này và kết quả của các nghiên cứu tương tác thuốc, cabotegravir được cho là sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc là cơ chất của các enzyme hoặc các chất vận chuyển này.

Dựa trên hồ sơ tương tác thuốc *in vitro* và trên lâm sàng, cabotegravir được cho là không làm thay đổi nồng độ của các thuốc kháng retrovirus khác bao gồm các thuốc ức chế protease, các thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside, các thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleoside, các thuốc ức chế men tích hợp, các thuốc ức chế xâm nhập và ibalizumab.

Ảnh hưởng của các chất khác đến dược động học của cabotegravir

Cabotegravir được chuyển hóa chủ yếu bởi UGT1A1 và một phần bởi UGT1A9. Các thuốc là chất cảm ứng mạnh UGT1A1 hoặc UGT1A9 được cho là sẽ làm giảm nồng độ cabotegravir trong huyết tương dẫn đến thiếu hiệu quả (*xem mục Chống chỉ định*).

Các mô phỏng sử dụng mô hình PBPK cho thấy không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng sau khi dùng đồng thời cabotegravir với các thuốc ức chế men UGT.

In vitro, cabotegravir không phải là cơ chất của OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 hoặc OCT1.

Cabotegravir là cơ chất của P-gp và BCRP, tuy nhiên, do có tính thấm cao, sự hấp thu cabotegravir được cho là không có sự thay đổi khi dùng đồng thời với các chất ức chế P-gp hoặc chất ức chế BCRP.

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện với thuốc tiêm *APRETUDE*. Dữ liệu tương tác thuốc trình bày trong Bảng 4 được thu thập từ các nghiên cứu dùng cabotegravir đường uống.

Bảng 4 Tương tác thuốc

Nhóm thuốc dùng đồng thời: Tên thuốc	**Ảnh hưởng đến nồng độ của cabotegravir hoặc thuốc dùng đồng thời**	**Nhận xét lâm sàng**
Thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleoside: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_T ↔ 0%	Etravirine không làm thay đổi đáng kể nồng độ cabotegravir trong huyết tương. Không cần chỉnh liều.
Thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleoside: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_T ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓1%	Rilpivirine không làm thay đổi đáng kể nồng độ cabotegravir trong huyết tương hoặc ngược lại. Không

https://trungtamthuoc.com/

	C_{max} ↓ 4% C_T ↓ 8%	cần chỉnh liều cabotegravir hoặc rilpivirine khi dùng đồng thời.
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Rifampicin làm giảm đáng kể nồng độ cabotegravir trong huyết tương, có khả năng làm mất tác dụng điều trị. Chống chỉ định dùng đồng thời cabotegravir với rifampicin. Khuyến cáo về liều dùng đồng thời *APRETUDE* (đường uống và tiêm) với rifampicin chưa được thiết lập.
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine có thể làm giảm đáng kể nồng độ cabotegravir trong huyết tương, chống chỉ định sử dụng đồng thời.
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% C_T ↓ 8%	Viên nén *APRETUDE*: Rifabutin không làm thay đổi đáng kể nồng độ cabotegravir trong huyết tương. Không cần chỉnh liều. Thuốc tiêm *APRETUDE*: Khi rifabutin được dùng trước hoặc dùng đồng thời với lần tiêm *APRETUDE* khởi đầu, lịch tiêm của *APRETUDE* theo khuyến cáo là tiêm một mũi thứ nhất 3 mL (600 mg), sau đó 2 tuần tiêm một mũi thứ hai 3 mL (600 mg), và sau đó là mỗi tháng tiêm một mũi, trong khi dùng rifabutin. Khi rifabutin được bắt đầu tại thời điểm tiêm mũi khởi đầu thứ hai hoặc các mũi sau đó, lịch tiêm *APRETUDE* theo khuyến cáo là một mũi 3 mL (600 mg), hang tháng, trong khi dùng rifabutin. Sau khi ngừng rifabutin, lịch tiêm *APRETUDE* theo khuyến cáo là 3 mL (600 mg) mỗi 2 tháng.
Thuốc chống động kinh: Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Các chất cảm ứng chuyển hóa có thể làm giảm đáng kể nồng độ cabotegravir trong huyết tương. Chống chỉ định sử dụng đồng thời.

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc kháng axit (ví dụ magiê, canxi hoặc nhôm)	Cabotegravir ↓	Viên nén *APRETUDE*: Sử dụng đồng thời các thuốc bổ sung kháng axit có khả năng làm giảm hấp thu của thuốc viên cabotegravir và chưa được nghiên cứu. Các sản phẩm kháng axit có chứa cation đa hóa trị được khuyến cáo nên dùng tối thiểu 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi uống *APRETUDE*. Thuốc tiêm *APRETUDE*: Không xảy ra tương tác khi dùng dạng tiêm.
Thuốc tránh thai đường uống (Ethinyl estradiol (EE) và levonorgestrel	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% C_T ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir không làm thay đổi đáng kể nồng độ ethinyl estradiol và levonorgestrel trong huyết tương đến mức có ý nghĩa trên lâm sàng. Không cần chỉnh liều của thuốc tránh thai khi dùng đồng thời với *APRETUDE*.

TƯƠNG KỴ

Do không có nghiên cứu về tương kỵ, không được trộn thuốc tiêm *APRETUDE* với các loại thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Tác dụng không mong muốn của cabotegravir (ADR) đã được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng Pha III; HPTN 083 và HPTN 084. Trong nghiên cứu HPTN 083, trung vị thời gian phơi nhiễm với thuốc nghiên cứu đã làm mù là 65 tuần và 2 ngày (từ 1 ngày đến 156 tuần và 1 ngày), tổng thời gian phơi nhiễm với cabotegravir là 3270 năm-người. Trong nghiên cứu HPTN 084, trung vị thời gian phơi nhiễm với thuốc nghiên cứu đã làm mù là 64 tuần và 1 ngày (từ 1 ngày đến 153 tuần và 1 ngày), tổng thời gian phơi nhiễm cabotegravir là 1920 năm-người.

Các ADR được liệt kê bao gồm những ADR có thể được quy cho viên nén cabotegravir hoặc thuốc tiêm cabotegravir. Khi tần suất giữa HPTN 083 và 084 khác nhau, phân loại tần suất cao nhất sẽ được trích dẫn.

Các ADR được báo cáo thường xuyên nhất trong nghiên cứu HPTN 083 là: Phản ứng tại vị trí tiêm (82%), đau đầu (17%) và tiêu chảy (14%).

Các ADR được báo cáo thường xuyên nhất trong nghiên cứu HPTN 084 là: Phản ứng tại vị trí tiêm (38%), đau đầu (23%) và tăng transaminase (19%).

Các ADR được xác định trong các nghiên cứu này được liệt kê dưới đây dựa trên phân loại theo cơ quan hệ thống của MedDRA và tần suất. Tần suất được định nghĩa là: rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 và < 1/10), không phổ biến (≥ 1/1000 và < 1/100), hiếm (≥ 1/10.000 và < 1/1000) và rất hiếm (< 1/10.000), bao gồm cả các báo cáo riêng biệt.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 5 Tác dụng không mong muốn[1]

Phân loại theo cơ quan hệ thống (SOC) của MedDRA	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn tâm thần	Phổ biến	Mơ bất thường Mất ngủ Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Rất phổ biến	Đau đầu
	Phổ biến	Choáng váng
	Không phổ biến	Phản xạ thần kinh phế vị (do sợ (kim) tiêm)
Rối loạn đường tiêu hóa	Rất phổ biến	Tiêu chảy
	Phổ biến	Buồn nôn Đau bụng[2] Đầy hơi Nôn
Rối loạn gan mật	Rất phổ biến	Tăng transaminase[3]
	Không phổ biến	Độc tính trên gan
Rối loạn da và mô dưới da	Phổ biến	Phát ban[3]
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Phổ biến	Đau cơ
Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Rất phổ biến	Sốt[4] Phản ứng tại vị trí tiêm[5] (đau và nhạy cảm, nốt sần, chai cứng)
	Phổ biến	Phản ứng tại vị trí tiêm[5] (sưng, bầm tím, ban đỏ, nóng, ngứa, mất cảm giác) Mệt mỏi Khó chịu
	Không phổ biến	Phản ứng tại vị trí tiêm[5] (tụ huyết, đổi màu da, áp-xe)
Các đánh giá cận lâm sàng	Không phổ biến	Tăng cân

[1]Tần suất của các AR được xác định dựa trên tất cả các trường hợp biến cố được báo cáo và không giới hạn ở những trường hợp được nghiên cứu viên cân nhắc là tối thiểu có khả năng liên quan.

[2]Đau bụng bao gồm các thuật ngữ đã được nhóm lại theo ưu tiên của MedDRA, cụ thể như sau: đau bụng trên và đau bụng.

[3]Phát ban bao gồm các thuật ngữ đã được nhóm lại theo ưu tiên của MedDRA, cụ thể như sau: phát ban, phát ban đỏ, phát ban hoàng điểm, phát ban dát sần, phát ban dạng sởi, phát ban sẩn, phát ban ngứa.

[4]Sốt bao gồm các thuật ngữ đã được nhóm lại theo ưu tiên của MedDRA, cụ thể như sau: sốt và cảm giác nóng. Phần lớn các trường hợp sốt được báo cáo trong vòng một tuần sau khi tiêm.

[5]ISR được liệt kê trong bảng là kết quả ghi nhận từ 2 người tham gia trở lên.

https://trungtamthuoc.com/

Các phản ứng tại vị trí tiêm - ISR

Trong nghiên cứu HPTN 083, 2% người tham gia đã ngưng sử dụng cabotegravir vì ISR. Trong số 20286 lần tiêm, 8900 ISR đã được báo cáo.

Tổng cộng có 2117 người tham gia đã tiêm tối thiểu một lần. Trong số 1740 (82%) người tham gia đã gặp ít nhất một loại ISR, mức độ nặng tối đa của ISR được báo cáo là nhẹ (Cấp độ 1, 34% người tham gia), trung bình (Cấp độ 2, 46% người tham gia) hoặc nặng (Cấp độ 3, 3% người tham gia). Không có ai bị ISR Cấp độ 4. Trung vị thời gian của toàn bộ các biến cố ISR là 4 ngày. Tỉ lệ những người tham gia báo cáo ISR tại mỗi lần khám và độ nặng của ISR giảm dần theo thời gian.

Trong nghiên cứu HPTN 084, không có người tham gia nào ngưng sử dụng cabotegravir vì ISR.

Trong số 13068 lần tiêm, 1171 ISR đã được báo cáo.

Tổng cộng có 1519 người tham gia đã tiêm tối thiểu một lần. Trong số 578 (38%) người tham gia đã gặp ít nhất một loại ISR, độ nặng tối đa của ISR được báo cáo là nhẹ (Cấp độ 1, 25% người tham gia), trung bình (Cấp độ 2, 13% người tham gia) hoặc nặng (Cấp độ 3, < 1% người tham gia). Không có ai bị ISR Cấp độ 4. Trung vị thời gian của toàn bộ các biến cố ISR là 8 ngày. Tỉ lệ những người tham gia báo cáo ISR tại mỗi lần khám và độ nặng của ISR giảm dần theo thời gian.

Tăng cân

Tại các mốc thời điểm vào Tuần 41 và Tuần 97 trong nghiên cứu HPTN 083, những người tham gia ở nhóm điều trị cabotegravir đã tăng trung vị lần lượt là 1,2 kg (IQR -1,0; 3,5; n=1623) và 2,1 kg (IQR; -0,9; 5,9; n=601) so với cân nặng ban đầu; những người tham gia ở nhóm TDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine) đã tăng trung vị lần lượt là 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4; n=1611) và 1,0 kg (IQR; -1,9; 4,0; n=598) so với cân nặng ban đầu.

Tại các mốc thời điểm vào Tuần 41 và Tuần 97 trong nghiên cứu HPTN 084, những người tham gia ở nhóm điều trị cabotegravir đã tăng trung vị lần lượt là 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0; n=1151) và 4,0 kg (IQR 0,0; 8,0; n=216) so với cân nặng ban đầu; những người tham gia ở nhóm TDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine) đã tăng trung vị lần lượt là 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0; n=1131) và 3,0 kg (IQR -1,0; 6,0; n=218) so với cân nặng ban đầu.

Các thay đổi hóa học cận lâm sàng

Trong cả hai nghiên cứu HPTN 083 và HPTN 084, ghi nhận có một tỉ lệ tương đương những người tham gia ở nhóm cabotegravir và nhóm TDF/FTC có nồng độ men gan transaminase (ALT/AST) tăng cao và mức tăng tối đa so với ban đầu, chủ yếu thuộc Cấp độ 1 và 2. Trong nghiên cứu HPTN 083, số người tham gia có mức tăng ALT tối đa so với ban đầu thuộc Cấp độ 3 hoặc 4 là 40 (2%) ở nhóm cabotegravir so với 44 (2%) ở nhóm TDF/FTC; với mức tăng AST cấp độ 3 hoặc 4, lần lượt là 68 (3%) so với 79 (3%). Trong nghiên cứu HPTN 084, số người tham gia có mức tăng ALT tối đa so với ban đầu thuộc Cấp độ 3 hoặc 4 là 12 (< 1%) so với 18 (1%); với mức tăng AST cấp độ 3 và 4 lần lượt là 15 (< 1%) so với 14 (< 1%).

Một vài người tham gia trong cả hai nhóm cabotegravir và TDF/FTC đều gặp phải các biến cố bất lợi tăng AST hoặc ALT, dẫn đến ngưng thuốc nghiên cứu. Trong nghiên cứu HPTN 083, số người tham gia ngưng thuốc do tăng ALT là 29 (1%) ở nhóm cabotegravir so với 31 (1%) ở nhóm TDF/FTC và do tăng AST lần lượt là 7 (< 1%) so với 8 (< 1%). Trong nghiên cứu HPTN 084, số người tham gia ngưng thuốc do tăng ALT là 12 (< 1%) ở nhóm cabotegravir so với 15 (< 1%) ở nhóm TDF/FTC; không có trường hợp ngưng thuốc do tăng AST.

https://trungtamthuoc.com/

Nhóm đối tượng trẻ em

Dựa trên dữ liệu phân tích từ Tuần 16 của nghiên cứu MOCHA trên 23 thanh thiếu niên nhiễm HIV (tối thiểu 12 tuổi và cân nặng từ 35 kg trở lên) điều trị nền bằng cART, không xuất hiện các quan ngại mới về tính an toàn trên thanh thiếu niên dùng bổ sung cabotegravir đường uống cũng như dùng cabotegravir dạng tiêm sau đó (n=8) khi so sánh với hồ sơ an toàn của cabotegravir đã được thiết lập trên người lớn (xem mục *Các nghiên cứu lâm sàng*).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu

Hiện chưa có thông tin về quá liều *APRETUDE*.

Điều trị

Không có phương pháp xử lý cụ thể khi quá liều *APRETUDE*. Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân và theo dõi thích hợp nếu cần thiết. Các kiểm soát khác nên được chỉ định tùy theo lâm sàng hoặc theo khuyến cáo của trung tâm chống độc quốc gia, nếu có.

Cabotegravir được biết là có gắn kết mạnh với protein trong huyết tương; do đó, thẩm tách máu sẽ không có ích khi muốn loại thuốc ra khỏi cơ thể. Xử trí quá liều thuốc tiêm *APRETUDE* nên cân nhắc đến phơi nhiễm thuốc kéo dài sau khi tiêm (xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*).

CÁC ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm trị liệu dược lý: Thuốc kháng virus sử dụng toàn thân, thuốc ức chế men tích hợp;
Mã ATC: J05AJ04.

Cơ chế tác dụng

Cabotegravir ức chế men tích hợp của HIV bằng cách gắn vào vị trí hoạt động trên men tích hợp và ức chế bước chuyển sợi của quá trình tích hợp axit deoxyribonucleic (ADN) của retrovirus, là bước cần thiết cho chu trình nhân lên của HIV.

Tác dụng dược lực

Hoạt tính kháng virus trên tế bào nuôi cấy

Cabotegravir thể hiện hoạt tính kháng virus chống lại các chủng HIV-1 hoang dã nuôi cấy trong phòng thí nghiệm, với nồng độ trung bình cần thiết để giảm 50 phần trăm giá trị nhân lên của virus (EC_{50}) là 0,22 nM trong các tế bào PBMC (tế bào đơn nhân từ máu ngoại vi), 0,74 nM đối với tế bào 293T và 0,57 nM đối với tế bào MT-4. Cabotegravir đã cho thấy hoạt tính kháng virus trên tế bào nuôi cấy, kháng với lại một nhóm gồm 24 phân lập HIV-1 trên lâm sàng (3 phân lập mỗi nhóm M, ở các phó týp A, B, C, D, E, F, và G; và 3 phân lập nhóm O) với EC_{50} nằm trong khoảng giá trị 0,02 - 1,06 nM đối với HIV-1. Các giá trị EC_{50} của cabotegravir chống lại ba phân lập HIV-2 trên lâm sàng nằm trong khoảng giá trị 0,10 - 0,14 nM. Chưa có dữ liệu lâm sàng trên bệnh nhân nhiễm HIV-2.

Hoạt tính kháng virus khi kết hợp với các thuốc kháng virus khác

Không có thuốc nào có hoạt tính kháng HIV đối kháng với hoạt tính kháng retrovirus của cabotegravir (đánh giá *in vitro* được thực hiện qua các phối hợp với rilpivirine, lamivudine, tenofovir và emtricitabine).

Tác dụng của huyết thanh người và các protein trong huyết thanh

https://trungtamthuoc.com/

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy IC_{50} của cabotegravir thay đổi 408 lần trong 100% huyết thanh người (bằng phương pháp ngoại suy), và IC_{50} hiệu chỉnh theo protein huyết thanh ($PA\text{-}IC_{50}$) được ước tính ở nồng độ là 102 nM trong tế bào MT4.

Đề kháng in vitro

Phân lập từ HIV-1 týp hoang dã và hoạt tính chống lại các chủng kháng thuốc: Với EC_{50} của cabotegravir, không ghi nhận bất kỳ virus nào của chủng IIIB tăng trên 10 lần trong suốt 112 ngày cấy chuyền. Sau đây là các đột biến của men tích hợp (IN) đã xuất hiện sau khi cấy chuyền HIV-1 týp hoang dã (có đa hình ở T124A) với sự hiện diện của cabotegravir: Q146L (phạm vi mức độ thay đổi là 1,3-4,6 lần), S153Y (phạm vi mức độ thay đổi là 2,8-8,4 lần) và I162M (mức độ thay đổi = 2,8 lần). Như lưu ý ở trên, việc phát hiện T124A là chọn lọc từ một biến thể chiếm thiểu số đã có từ trước, biến thể này không có khác biệt ở độ nhạy cảm với cabotegravir. Không axit amin nào bị thay thế trong vùng tích hợp được lựa chọn khi cấy chuyền qua HIV-1 týp hoang dã NL 432 với sự hiện diện của cabotegravir, ở nồng độ 6,4 nM, cho đến ngày thứ 56.

Trong các đa đột biến, mức độ thay đổi cao nhất được ghi nhận với các đột biến có Q148K hoặc Q148R. E138K/Q148H làm giảm 0,92 lần độ nhạy cảm với cabotegravir nhưng E138K/Q148K làm giảm 81 lần độ nhạy cảm với cabotegravir. G140C/Q148R và G140S/Q148R lần lượt làm giảm 22 và 12 lần độ nhạy cảm với cabotegravir. Trong khi N155H không làm thay đổi độ nhạy cảm với cabotegravir, N155H/Q148R làm giảm 61 lần độ nhạy cảm với cabotegravir.

Đề kháng in vivo

Nghiên cứu HPTN 083

Phân tích dữ liệu ban đầu của nghiên cứu HPTN 083, có 13 trường hợp nhiễm mới HIV trong nhóm cabotegravir và 39 trường hợp nhiễm mới HIV trong nhóm TDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine). Trong nhóm cabotegravir, 5 trường hợp nhiễm mới HIV xảy ra khi đang dùng cabotegravir PrEP dạng tiêm, trong đó 4 người tiêm đúng lịch và 1 người tiêm không đúng lịch. Năm trường hợp nhiễm mới HIV xảy ra ≥ 6 tháng sau khi dùng liều cabotegravir PrEP cuối cùng. Ba trường hợp nhiễm mới HIV xảy ra trong giai đoạn khởi đầu bằng đường uống.

Xác định kiểu gen và kiểu hình của HIV đã được tiến hành ở lần khám đầu tiên khi tải lượng virus HIV > 500 bản sao/mL. Trong số 13 trường hợp nhiễm mới HIV ở nhóm cabotegravir, 4 người có đột biến kháng INSTI. Trong nhóm TDF/FTC, có 4 người kháng NRTI (trong đó có 3 người kháng do nhiều loại đột biến) trong đó 3 người có đột biến ở M184V/I và 1 người có đột biến ở K65R.

Trong số 5 người ngưng sử dụng cabotegravir trong thời gian dài và nhiễm HIV, không ai có đột biến kháng INSTI. Không thể xác định kiểu gen và kiến hình của 1 trong số 5 người tham gia, do chỉ có 770 bản sao/mL HIV-1 ARN. Không thể xác định kiểu hình men tích hợp của 1 trong số 4 người còn lại. Ba người còn lại vẫn nhạy cảm với tất cả INSTI.

Ba người nhiễm HIV trong giai đoạn khởi đầu bằng đường uống, trước khi tiêm cabotegravir. Một người không phát hiện được nồng độ cabotegravir trong huyết tương, không có đột biến kháng INSTI và nhạy cảm với tất cả INSTI. Hai người có thể phát hiện được nồng độ cabotegravir trong huyết tương, có đột biến kháng INSTI. Người thứ nhất có đột biến kháng INSTI ở E138E/K, G140G/S, Q148R và E157Q. Không thể xác định kiểu hình men tích hợp. Người thứ hai có đột biến kháng INSTI ở E138A và Q148R. Virus này đã kháng với cabotegravir (mức độ thay đổi = 5,92 lần) nhưng còn nhạy cảm với dolutegravir (mức độ thay đổi = 1,69 lần).

https://trungtamthuoc.com/

Năm người nhiễm HIV-1, mặc dù có 4 người đã tiêm cabotegravir đúng lịch và một người có một mũi tiêm không đúng lịch. Hai người có tải lượng virus quá thấp không thể phân tích. Người thứ ba không có đột biến kháng INSTI ở lần khám viraemic đầu tiên (xét nghiệm virus xâm nhập vào máu) (Tuần 17) nhưng có đột biến ở R263K tại 112 và 117 ngày sau đó. Không thể xác định được kiểu hình trong 112 ngày sau, còn kiểu hình của 117 ngày sau cho thấy virus này nhạy cảm với cả cabotegravir (mức độ thay đổi = 2,32 lần) và dolutegravir (mức độ thay đổi = 2,29 lần). Người thứ tư có đột biến kháng INSTI ở G140A và Q148R. Kiểu hình cho thấy có kháng với cabotegravir (mức độ thay đổi lần = 13 lần) nhưng nhạy cảm với dolutegravir (mức độ thay đổi = 2,09 lần). Người thứ năm không có đột biến kháng INSTI.

Ngoài 13 ca nhiễm mới HIV, một người khác nhiễm HIV-1 trong giai đoạn tuyển chọn và không có đột biến kháng INSTI tại thời điểm đó, tuy nhiên, 60 ngày sau, đột biến kháng INSTI ở E138K và Q148K được phát hiện. Không thể xác định được kiểu hình.

Sau khi phân tích dữ liệu ban đầu, phân tích hồi cứu mở rộng các xét nghiệm virus học đã được thực hiện để xác định rõ hơn thời điểm nhiễm HIV. Kết quả là, 1 trong số 13 trường hợp nhiễm mới HIV trong nhóm tiêm cabotegravir đúng lịch, được xác định là đã nhiễm trước đó.

HPTN 084

Phân tích dữ liệu ban đầu của nghiên cứu HPTN 084, có 4 trường hợp nhiễm mới HIV trong nhóm cabotegravir và 36 trường hợp nhiễm mới HIV trong nhóm TDF/FTC.

Ở nhóm cabotegravir, 2 ca nhiễm mới HIV xảy ra khi đang dùng carbotegravir dạng tiêm; 1 người có 3 lần tiêm bị trễ và cả 2 người đều không tuân thủ lịch uống cabotegravir.

Hai trường hợp nhiễm mới HIV xảy ra sau khi uống liều cabotegravir cuối cùng; cả 2 người đều không tuân thủ lịch uống cabotegravir. Một người có xét nghiệm dương tính với HIV lần đầu khoảng 11 tuần sau tuyển chọn và người còn lại là 57 tuần.

Xác định kiểu gen HIV đã được thực hiện ở lần khám đầu tiên khi tải lượng virus HIV > 500 bản sao/mL (lần khám viraemic đầu tiên). Có 3 trong số 4 người thuộc nhóm cabotegravir có kết quả xác định kiểu gen HIV. Không có đột biến quan trọng, kháng INSTI được phát hiện.

Có 33 trong số 36 trường hợp nhiễm mới HIV trong nhóm TDF/FTC có kết quả xác định kiểu gen HIV. Một người có một đột biến quan trọng, kháng NRTI (ở M184V); người này cũng có đột biến kháng NNRTI ở K103N. Chín người khác kháng NNRTI (7 người chỉ có đột biến ở K103N, hoặc có thêm đột biến ở E138A hoặc ở P225H; 1 người chỉ có đột biến ở K101E; 1 người chỉ có đột biến ở E138K).

Sau khi phân tích dữ liệu ban đầu, phân tích hồi cứu mở rộng các xét nghiệm virus học đã được thực hiện để xác định rõ hơn thời điểm nhiễm HIV-1. Kết quả là, 1 trong 4 trường hợp nhiễm mới HIV-1 ở nhóm cabotegravir được xác định là đã nhiễm trước đó.

Ảnh hưởng lên điện tâm đồ

Trong một thử nghiệm bắt chéo, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, kéo dài ba giai đoạn, 42 người khỏe mạnh được phân ngẫu nhiên thành 6 nhóm và được uống ba liều giả dược, cabotegravir 150 mg mỗi 12 giờ (ở trạng thái ổn định nồng độ trung bình của C_{max} gấp khoảng 2,8 lần so với liều 30 mg, mỗi ngày một lần của cabotegravir đường uống và gấp khoảng 5,6 lần so với liều 600 mg, mỗi 2 tháng một lần của cabotegravir dạng tiêm), hoặc 400 mg moxifloxacin liều đơn (nhóm chứng thuốc). Sau khi hiệu chỉnh theo dữ liệu ban đầu và hiệu chỉnh theo nhóm giả dược, trung bình những thay đổi lớn nhất của QTc, được đồng bộ theo thời gian, dựa trên phương pháp hiệu chỉnh của Fridericia (QTcF) cho nhóm

https://trungtamthuoc.com/

cabotegravir là 2,62 mili giây (CI 1 phía, > 90%: 5,26 mili giây). Cabotegravir không kéo dài khoảng QTc sau 24 giờ sử dụng liều.

Dược động học

Dược động học của cabotegravir là tương tự giữa những người khỏe mạnh và nhiễm HIV. Thay đổi dược động học của cabotegravir là từ trung bình đến cao. Ở những người nhiễm HIV tham gia nghiên cứu Pha III, CVb% giữa các đối tượng tính theo C_{tau} nằm trong khoảng từ 39-48%. Thay đổi dược động học giữa những người tham gia cao hơn, từ 65-76%, đã được ghi nhận khi sử dụng liều đơn thuốc tiêm cabotegravir tác dụng kéo dài.

Bảng 6. Các thông số dược động học sau khi dùng đường uống một lần mỗi ngày, và sau khi tiêm bắp với mũi khởi đầu và tiêm bắp với các mũi tiếp theo mỗi 2 tháng một lần

Giai đoạn dùng thuốc	Phác đồ liều	Trung bình nhân (bách phân vị thứ 5 và thứ 95)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µ•h/mL)	C_{max} (µ/mL)	C_{tau} (µ/mL)
Khởi đầu bằng đường uống[c]	30 mg Một lần mỗi ngày	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Mũi tiêm khởi đầu[d]	600 mg IM Mũi khởi đầu	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Các mũi tiếp theo cách mỗi 2 tháng[e]	600 mg IM Mỗi 2 tháng	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

[a] Số liệu các thông số dược động học (PK) dựa trên các ước lượng hậu kiểm trên từng người từ các mô hình PK của những bệnh nhân trong nghiên cứu điều trị HIV Pha III.

[b] tau là khoảng cách giữa các liều: 24 giờ đối với đường uống; 1 tháng đối với mũi tiêm khởi đầu và mỗi 2 tháng đối với các mũi tiêm tiếp theo (tiêm bắp) của dạng hỗn dịch giải phóng kéo dài.

[c] Số liệu của các thông số dược động học khi khởi đầu bằng đường uống được thể hiện trên bảng là ở trạng thái ổn định.

[d] C_{max} của mũi tiêm khởi đầu chủ yếu phản ánh số liệu của đường uống vì mũi tiêm khởi đầu được thực hiện cùng ngày với liều uống cuối cùng; tuy nhiên, $AUC_{(0\text{-}tau)}$ và C_{tau} thì phản ánh số liệu của mũi tiêm khởi đầu. Khi được sử dụng mà không có khởi đầu bằng đường uống cho người nhận bị nhiễm HIV (n = 110), các giá trị trung bình nhân (bách phân vị thứ 5 và 95) C_{max} của cabotegravir được ghi nhận (1 tuần sau mũi tiêm khởi đầu) là 1,89 mcg/mL (0,438; 5,69) và C_{tau} là 1,43 mcg/mL (0,403; 3,90).

[e] Số liệu của các thông số dược động học được thể hiện trên bảng là ở trạng thái ổn định.

Hấp thu

Dược động học của cabotegravir dạng tiêm thể hiện sự hấp thu hạn chế vì cabotegravir được hấp thu chậm vào tuần hoàn cơ thể từ cơ mông, kết quả là duy trì nồng độ thuốc trong huyết tương. Sau khi tiêm bắp với liều đơn 600 mg, nồng độ cabotegravir trong huyết tương có thể được phát hiện vào ngày đầu tiên, 4 giờ sau khi tiêm nồng độ trung bình của cabotegravir là 0,290 mg/mL, cao hơn PA-IC90 *in-vitro* là 0,166 mg/mL và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương với T_{max} trung vị là 7 ngày. Nồng độ mục tiêu đạt được sau mũi tiêm bắp đầu tiên (xem Bảng 6). Sau khi tiêm một mũi đơn, cabotegravir được phát hiện trong huyết tương sau 52 tuần hoặc lâu hơn.

Phơi nhiễm với cabotegravir trong huyết tương tăng tỉ lệ theo liều hoặc thấp hơn một chút so với tỉ lệ theo liều sau khi tiêm bắp một mũi và lặp lại các mũi tiêm bắp với liều từ 100 đến 800 mg.

Phân bố

https://trungtamthuoc.com/

Cabotegravir được gắn kết mạnh (khoảng > 99%) với protein huyết tương người, dựa trên dữ liệu *in vitro*. Sau khi dùng đường uống, thể tích phân bố biểu kiến trung bình của đường uống (Vz/F) trong huyết tương là 12,3 L. Ở người, ước tính Vc/F của cabotegravir trong huyết tương là 5,27 L và Vp/F là 2,43 L. Những ước tính về thể tích này, cùng với giả định F cao, gợi ý có một lượng cabotegravir được phân bố vào khoang ngoại bào.

Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh (n = 15), sau 1 liều tiêm bắp 3 mL (600 mg), cabotegravir được ghi nhận có hiện diện trong đường sinh dục của nam và nữ. Nồng độ trung vị của cabotegravir vào Ngày thứ 3 (trong mẫu mô được đo PK sớm nhất) là 0,49 mg/mL trong mô cổ tử cung, 0,29 mg/mL trong dịch âm đạo cổ tử cung, 0,37 mg/mL trong mô âm đạo, 0,32 mg/mL trong mô trực tràng và 0,69 mg/mL trong dịch trực tràng, cao hơn PA-IC90 *in vitro*.

Chuyển hóa

Cabotegravir được chuyển hóa chủ yếu nhờ vào UGT1A1 và một phần nhỏ nhờ vào UGT1A9. Cabotegravir là chất tuần hoàn chủ yếu trong huyết tương, chiếm > 90% tổng lượng carbon phóng xạ trong huyết tương. Ở người, sau khi uống, cabotegravir chủ yếu được thải trừ qua quá trình chuyển hóa; sự thải trừ qua thận dưới dạng không đổi của cabotegravir chỉ ở mức thấp (< 1% liều dùng). Có 47% tổng liều uống được bài tiết dưới dạng không đổi qua phân. Vẫn chưa rõ toàn bộ hay một phần liều này là do thuốc không được hấp thu hay do thuốc cộng hợp với glucuronidate rồi bài tiết qua mật, tiếp đó bị phân hủy để tạo thành chất ban đầu trong lòng ruột. Cabotegravir được ghi nhận hiện diện trong các mẫu dịch mật tá tràng. Chất chuyển hóa axit glucuronic cũng hiện diện trong một số nhưng không hiện diện trong tất cả mẫu dịch mật tá tràng. Có 27% tổng liều uống được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa glucuronide (75% có hoạt tính phóng xạ trong nước tiểu, 20% tổng liều).

Thải trừ

Thời gian bán thải còn lại biểu kiến của cabotegravir bị giới hạn bởi tốc độ hấp thu và được ước lượng là từ 5,6 đến 11,5 tuần sau khi tiêm bắp với liều đơn. Thời gian bán thải biểu kiến dài hơn có ý nghĩa so với đường uống phản ánh sự hấp thu từ vị trí tiêm vào tuần hoàn cơ thể. CL/F biểu kiến là 0,151 L/giờ.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Phân tích dược động học trên các nhóm cho thấy không có ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng trên giới tính khi dùng cabotegravir. Ngoài ra, không có sự khác biệt có liên quan lâm sàng về nồng độ cabotegravir trong huyết tương được ghi nhận trong nghiên cứu HPTN 083 trên giới tính, bao gồm những người là nam hợp giới và nữ chuyển giới có hoặc không sử dụng liệu pháp hormone chuyển giới. Do đó, không cần chỉnh liều theo giới tính.

Chủng tộc

Phân tích dược động học trên các nhóm cho thấy không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng trên chủng tộc khi dùng cabotegravir, do đó không cần chỉnh liều theo chủng tộc.

BMI

Phân tích dược động học trên các nhóm cho thấy không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng trên BMI khi dùng cabotegravir, do đó không cần chỉnh liều theo BMI.

Thanh thiếu niên

Phân tích dược động học trên các nhóm cho thấy không có sự khác biệt có liên quan lâm sàng giữa thanh thiếu niên nhiễm HIV-1 và người trưởng thành nhiễm và không nhiễm HIV-

https://trungtamthuoc.com/

1 khi dùng cabotegravir từ chương trình phát triển thuốc, do đó, không cần chỉnh liều ở thanh thiếu niên có cân nặng ≥ 35 kg.

Bảng 7. Dự đoán về các thông số dược động học sau khi dùng cabotegravir đường uống, một lần mỗi ngày, và sau khi tiêm bắp mũi khởi đầu và tiêm các mũi tiếp theo mỗi 2 tháng một lần trên những người tham gia nghiên cứu là các thanh thiếu niên từ 12 đến dưới 18 tuổi (≥ 35 kg)

Giai đoạn dùng thuốc	Phác đồ liều	Trung bình nhân (bách phân vị thứ 5 và thứ 95)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{tau} (µg/mL)
Khởi đầu bằng đường uống[c]	30 mg Một lần mỗi ngày	193 (106; 346)	14,4 (8,02;25,5)	5,79 (2,48;12,6)
Mũi tiêm khởi đầu[d]	600 mg IM Mũi khởi đầu	2123 (881; 4938)	11,2 (5,63;21,5)	1,84 (0,64;4,52)
Các mũi tiếp theo cách mỗi 2 tháng[e]	600 mg IM Mỗi 2 tháng	4871 (2827; 8232)	7,23 (3,76;14,1)	2,01 (0,64;4,73)

[a] Số liệu của các thông số dược động học (PK) dựa trên các mô phỏng mô hình PK của nhóm thanh thiếu niên nhiễm HIV-1 ảo và có cân nặng 35-156 kg.

[b] tau là khoảng cách giữa các liều: 24 giờ đối với đường uống; 1 tháng đối với mũi tiêm khởi đầu và mỗi 2 tháng đối với các mũi tiêm tiếp theo (tiêm bắp) của dạng hỗn dịch giải phóng kéo dài.

[c] Số liệu của các thông số dược động học khi khởi đầu bằng đường uống được thể hiện trên bảng là ở trạng thái ổn định.

[d] C_{max} của mũi tiêm khởi đầu chủ yếu phản ánh số liệu của đường uống vì mũi tiêm khởi đầu được thực hiện cùng ngày với liều uống cuối cùng; tuy nhiên, $AUC_{(0\text{-}tau)}$ và C_{tau} thì phản ánh số liệu của mũi tiêm khởi đầu.

[e] Số liệu của các thông số dược động học được thể hiện trên bảng là ở trạng thái ổn định.

Trẻ em

Các khuyến cáo về dược động học và liều của cabotegravir trên trẻ em dưới 12 tuổi hoặc cân nặng ≤ 35 kg chưa được thiết lập.

Người cao tuổi

Phân tích dược động học trên các nhóm cho thấy không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng trên tuổi khi dùng cabotegravir.

Dữ liệu dược động học của cabotegravir ở những người > 65 tuổi còn hạn chế.

Suy thận

Không ghi nhận sự khác biệt quan trọng trên lâm sàng về dược động học giữa những người suy thận nặng (CrCL < 30 mL/phút và không thẩm tách máu) và những người khỏe mạnh. Không cần chỉnh liều trên những người suy thận từ nhẹ đến nặng (không thẩm tách máu). Cabotegravir chưa được nghiên cứu ở những người đang thẩm tách máu.

Suy gan

Không ghi nhận các khác biệt quan trọng trên lâm sàng về dược động học giữa những người suy gan trung bình và những người khỏe mạnh. Không cần chỉnh liều trên những người suy gan nhẹ đến trung bình (thang điểm xơ gan Child-Pugh mức A hoặc B). Ảnh hưởng của suy gan nặng (thang điểm xơ gan Child-Pugh mức C) trên dược động học của cabotegravir chưa được nghiên cứu.

Những người nhiễm HBV và HCV

https://trungtamthuoc.com/

Chưa có dữ liệu về sử dụng cabotegravir trên những người nhiễm HBV và HCV trong các nghiên cứu PrEP.

Hiện tượng đa hình trong các enzyme chuyển hóa thuốc

Trong một phân tích tổng hợp trên những người khỏe mạnh và nhiễm HIV, những người nhiễm HIV có kiểu gen UGT1A1 chuyển hóa kém cabotegravir, sau khi dùng dạng tiêm, trung bình AUC của cabotegravir ở trạng thái ổn định, C_{max}, và C_{tau} tăng 1,2 lần, so với tăng trung bình 1,38 lần sau khi dùng cabotegravir đường uống. Điều này tương tự với mức tăng trung bình từ 1,3 đến 1,5 lần nồng độ cabotegravir ở trạng thái ổn định, AUC, C_{max}, và C_{tau} của cabotegravir, được ghi nhận sau khi dùng đường uống ở cả người khỏe mạnh và nhiễm HIV. Những khác biệt này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Hiện tượng đa hình trong gen UGT1A9 không liên quan đến sự khác biệt về dược động học của cabotegravir, do đó, không cần chỉnh liều ở những người có đa hình trong gen UGT1A1 hoặc UGT1A9.

Các nghiên cứu lâm sàng

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn

Hiệu quả của cabotegravir trong dự phòng trước phơi nhiễm HIV (PrEP) được đánh giá thông qua hai nghiên cứu đối chứng, ngẫu nhiên (1:1), mù đôi, đa trung tâm và trên hai nhóm đối tượng. Hiệu quả của cabotegravir cũng được so sánh với việc sử dụng TDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine) đường uống hàng ngày.

Ở nhóm thứ nhất, những người tham gia được phân ngẫu nhiên để dùng liều khởi đầu đường uống bằng viên nén cabotegravir 30 mg và giả dược mỗi ngày một lần, trong vòng 5 tuần, tiếp sau đó là cabotegravir tiêm bắp (tiêm liều đơn 600 mg [3 mL] vào các tháng 1, 2 và sau đó là mỗi 2 tháng một lần) và dùng viên nén giả dược mỗi ngày một lần. Ở nhóm thứ hai, những người tham gia được phân ngẫu nhiên để sử dụng khởi đầu TDF/FTC đường uống mỗi ngày với TDF 300 mg/FTC 200 mg và một liều giả dược trong vòng 5 tuần, tiếp sau đó là TDF 300 mg/FTC 200 mg đường uống mỗi ngày một lần và tiêm bắp giả dược (3 mL, dung dịch nhũ tương lipid 20% vào các tháng 1, 2 và sau đó là mỗi 2 tháng một lần).

HPTN 083

Trong nghiên cứu không hơn kém HPTN 083, 4566 nam hợp giới và nữ chuyển giới có quan hệ tình dục với nam giới được phân ngẫu nhiên 1:1 để điều trị bằng cabotegravir (n=2281) hoặc TDF/FTC (n=2285) thuốc nghiên cứu được làm mù đến tuần 153.

Tại thời điểm ban đầu, trung vị độ tuổi của những người tham gia là 26 tuổi, người chuyển giới nữ chiếm 12%, người da màu chiếm 72% và 67% là những người dưới 30 tuổi.

Tiêu chí chính là tỉ lệ nhiễm mới HIV trong số những người tham gia đã được phân ngẫu nhiên để sử dụng cabotegravir đường uống và cabotegravir dạng tiêm so với những người sử dụng TDF/FTC đường uống (đã điều chỉnh trong trường hợp ngưng thuốc sớm). Phân tích chính cho thấy cabotegravir hiệu quả hơn so với TDF/FTC khi nguy cơ nhiễm mới HIV giảm đến 66%, tỉ số nguy cơ (CI 95%) 0,34 (0,18; 0,62); xét nghiệm tăng cường cho thấy một trong số những ca nhiễm mới khi đang điều cabotegravir là đã nhiễm trước đó, nên sau đó mức giảm nguy cơ nhiễm mới được tính lại là 69% so với TDF/FTC (xem Bảng 8).

Bảng 8. Tiêu chí hiệu quả chính: So sánh tỉ lệ nhiễm mới HIV trong Pha ngẫu nhiên của nghiên cứu HPTN 083 (mITT, phân tích hồi cứu mở rộng các xét nghiệm virus học)

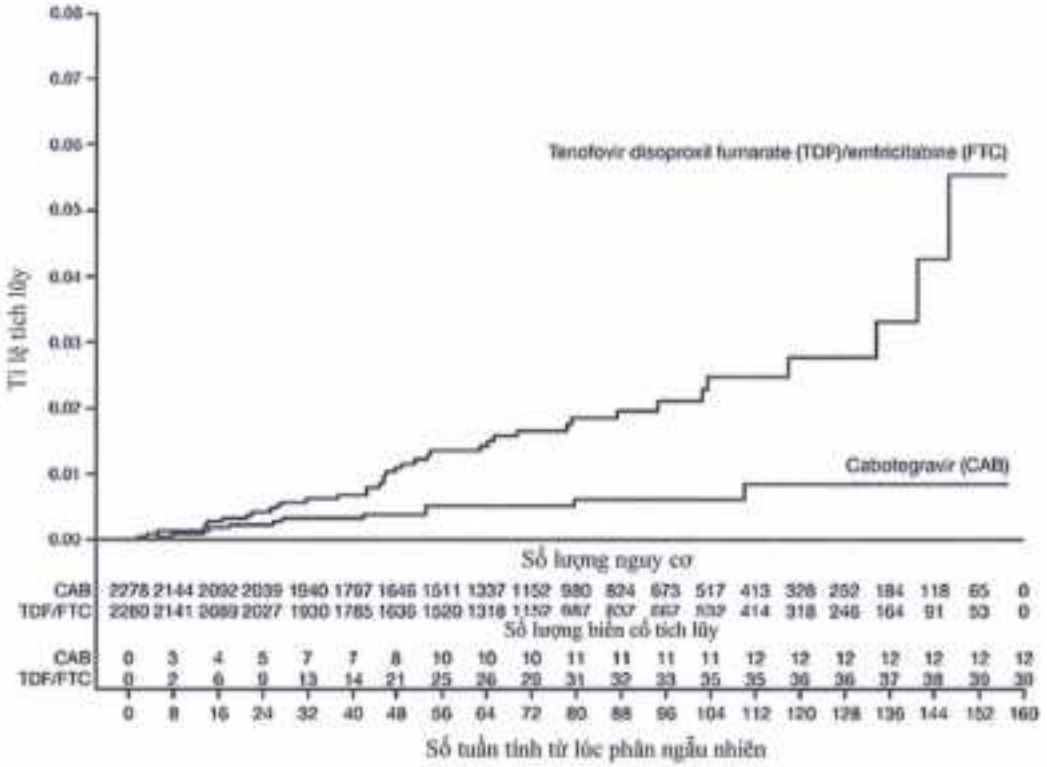
	Cabotegravir (N=2278)	**TDF/FDC (N=2281)**	**Giá trị P cho thấy tính hiệu quả hơn**
Tổng số năm-người	3211	3193	

https://trungtamthuoc.com/

Tỉ lệ nhiễm mới HIV-1 (Tỉ lệ nhiễm mới trên 100 năm-người)	12[a] (0,37)	39 (1,22)	
Tỉ số nguy cơ (CI 95%)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

[a] Sau khi phân tích dữ liệu ban đầu, phân tích hồi cứu mở rộng các xét nghiệm virus học đã được thực hiện để xác định rõ hơn thời điểm nhiễm HIV. Kết quả cho thấy rằng trong tổng số 13 ca nhiễm mới khi đang sử dụng CAB, có một ca đã nhiễm trước đó. Tỉ số nguy cơ ban đầu (CI 95%) của phân tích chính là 0,34 (0,18; 0,62).

Hình 1. Tỉ lệ tích lũy nhiễm mới HIV (mITT)



Phát hiện từ tất cả các phân tích nhóm phụ cho kết quả đồng nhất với hiệu quả bảo vệ tổng thể, quan sát thấy tỉ lệ nhiễm mới HIV-1 thấp hơn ở những người tham gia nhận ngẫu nhiên cabotegravir so với những người nhận ngẫu nhiên TDF/FTC (xem Bảng 9).

Bảng 9. Tỉ lệ nhiễm mới HIV-1 theo nhóm phụ trong nghiên cứu HPTN 083 (mITT, phân tích hồi cứu mở rộng các xét nghiệm virus học)

Nhóm phụ	Tỉ lệ nhiễm mới khi dùng cabotegravir trên 100 năm-người	Tổng số năm-người sử dụng cabotegravir	Tỉ lệ nhiễm mới khi dùng TDF/FTC trên 100 năm-người	Tổng số năm-người sử dụng TDF/FTC	HR (CI 95%)
Tuổi					
< 30 tuổi	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 tuổi	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Giới tính					

https://trungtamthuoc.com/

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)
Chủng tộc (Hoa Kỳ)					
Da đen	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Da sáng màu	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Khu vực					
Hoa Kỳ	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Châu Mỹ La-tinh	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Châu Á	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Châu Phi	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= người hợp giới nam có quan hệ tình dục với nam giới
TGW = người chuyển giới nữ có quan hệ tình dục với nam giới

HPTN 084

Trong nghiên cứu HPTN 084 về sự vượt trội, 3224 người hợp giới nữ được phân ngẫu nhiên 1:1 để điều trị bằng cabotegravir (n=1614) hoặc TDF/FTC (n=1610), thuốc nghiên cứu được làm mù đến tuần 153.

Tại thời điểm ban đầu, trung vị độ tuổi của những người tham gia là 25 tuổi, > 99% là người da màu, > 99% là người hợp giới nữ và những người < 25 tuổi chiếm 49%.

Tiêu chí chính là tỉ lệ nhiễm mới HIV giữa những người tham gia nhận ngẫu nhiên cabotegravir đường uống và cabotegravir dạng tiêm so với những người sử dụng TDF/FTC đường uống (đã điều chỉnh trong trường hợp ngưng thuốc sớm). Phân tích dữ liệu ban đầu cho thấy cabotegravir hiệu quả hơn so với TDF/FTC với nguy cơ nhiễm mới HIV-1 giảm đến 88%, tỉ số nguy cơ (CI 95%) 0,12 (0,05; 0,31); xét nghiệm tăng cường cho thấy một trong số những ca nhiễm mới khi đang điều cabotegravir là đã nhiễm trước đó, nên sau đó mức giảm nguy cơ nhiễm mới HIV-1 được tính lại là 90% so với TDF/FTC (xem Bảng 10).

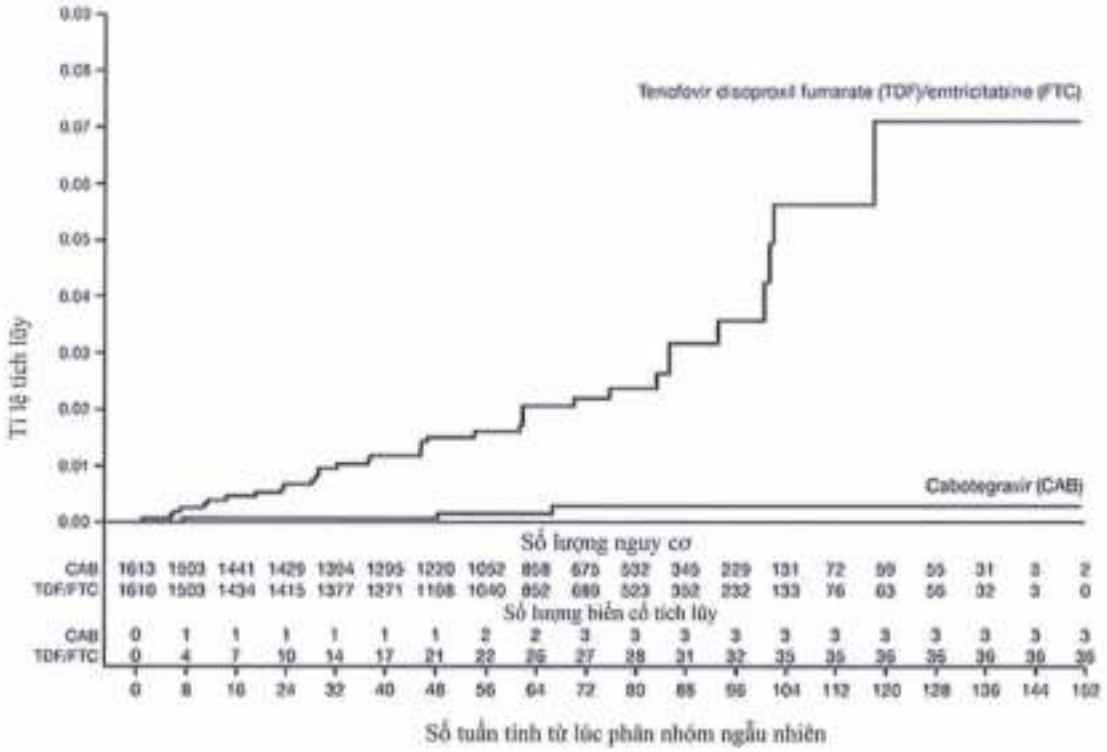
Bảng 10. Tiêu chí hiệu quả chính trong nghiên cứu HPTN 084: So sánh tỉ lệ nhiễm mới HIV trong Pha ngẫu nhiên (mITT, phân tích hồi cứu mở rộng các xét nghiệm virus học)

	Cabotegravir (N=1613)	**TDF/FDC (N=1610)**	**Giá trị P cho thấy tính hiệu quả hơn**
Tổng số năm-người	1960	1946	
Tỉ lệ nhiễm mới HIV-1 (Tỉ lệ nhiễm mới trên 100 năm-người)	3[a] (0,15)	36 (1,85)	
Tỉ số nguy cơ (CI 95%)	0,10 (0,04; 0,27)		p< 0,0001

[a] Sau khi phân tích dữ liệu ban đầu, phân tích hồi cứu mở rộng các xét nghiệm virus học đã được thực hiện để xác định rõ hơn thời điểm nhiễm HIV. Kết quả cho thấy rằng trong tổng số 4 ca nhiễm mới HIV-1 khi sử dụng cabotegravir, có 1 ca đã nhiễm trước đó. Tỉ số nguy cơ ban đầu đã hiệu chỉnh trong trường hợp ngưng thuốc sớm (CI 95%) của phân tích dữ liệu ban đầu là 0,12 (0,05; 0,31).

https://trungtamthuoc.com/

Hình 2. Tỉ lệ tích lũy nhiễm mới HIV (mITT)



Các phát hiện từ phân tích nhóm phụ đã dự định trước cho kết quả đồng nhất với hiệu quả bảo vệ tổng thể, quan sát thấy tỉ lệ nhiễm mới HIV-1 thấp hơn ở những người tham gia được nhận ngẫu nhiên cabotegravir so với những người tham gia nhận ngẫu nhiên TDF/FTC (xem Bảng 11).

Bảng 11. Tỉ lệ nhiễm mới HIV-1 theo nhóm phụ trong nghiên cứu HPTN 084 (mITT, phân tích hồi cứu mở rộng các xét nghiệm virus học)

Nhóm phụ	Tỉ lệ nhiễm mới khi dùng cabotegravir trên 100 năm-người	Tổng số năm-người sử dụng cabotegravir	Tỉ lệ nhiễm mới khi dùng TDF/FTC trên 100 năm-người	Tổng số năm-người sử dụng TDF/FTC	HR (CI 95%)
Tuổi					
< 25 tuổi	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 tuổi	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
BMI					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

https://trungtamthuoc.com/

Nghiên cứu MOCHA (Thanh thiếu niên nhiễm HIV)

Tính an toàn, khả năng dung nạp và dược động học của cabotegravir đường uống và dạng tiêm đang được đánh giá trong nghiên cứu MOCHA, một nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở, không so sánh, Pha I/II và đang trong quá trình thực hiện (IMPAACT 2017, Nghiên cứu 208580). Tám thanh thiếu niên nhiễm HIV-1 đã được ức chế tải lượng virus, độ tuổi từ 12 đến < 18 tuổi, có cân nặng tối thiểu từ 35 kg trở lên được tuyển vào nghiên cứu và được điều trị bằng viên nén cabotegravir 30 mg mỗi ngày một lần, liên tục trong 1 tháng, sau đó chuyển sang cabotegravir dạng tiêm mỗi tháng một lần, trong 3 tháng tiếp theo (tháng đầu tiên: tiêm 600 mg, tháng thứ 2 và tháng thứ 3: tiêm 400 mg), đồng thời vẫn tiếp tục điều trị nền bằng cART.

Tại thời điểm ban đầu, trung vị độ tuổi của những người tham gia là 14,5 tuổi, cân nặng trung vị là 57,2 kg, có 25% là nữ, 100% không phải người da trắng, không có người tham gia nào có số lượng tế bào CD4+ dưới 350 tế bào trên mỗi mm^3.

Các tiêu chí chính tại Tuần 16 đối với những người tham gia dùng cabotegravir là xác nhận liều lượng, tính an toàn và dược động học đối với cabotegravir đường uống và dạng tiêm ở thanh thiếu niên nhiễm HIV đã được ức chế tải lượng virus.

Phân tích tại Tuần 16 cho thấy các thông số dược động học ở thanh thiếu niên đáp ứng các mục tiêu phơi nhiễm, dựa trên dữ liệu người lớn cho cả cabotegravir đường uống và dạng tiêm (xem *Dược động học, Nhóm bệnh nhân đặc biệt, Tác dụng không mong muốn*).

Thông tin tiền lâm sàng

Tính gây ung thư/đột biến gen

Cabotegravir không gây đột biến gene hoặc đột biến nhiễm sắc thể trong các xét nghiệm *in vitro* trên vi khuẩn và trên các tế bào động vật có vú được nuôi cấy, cũng như không gây đột biến trong một xét nghiệm nhân nhỏ *in vivo* trên động vật gặm nhấm. Cabotegravir không gây ung thư trong các nghiên cứu dài hạn trên chuột và chuột nhắt.

Độc tính trên sinh sản

Khả năng sinh sản

Khi dùng cabotegravir đường uống trong tối đa 26 tuần cho chuột đực và cái với liều 1000 mg/kg/ngày (> 30 lần so với mức phơi nhiễm liều tối đa được khuyến cáo sử dụng cho người [MHRD] là 30 mg đường uống hoặc 400 mg tiêm bắp), kết quả cho thấy cabotegravir không gây ảnh hưởng bất lợi đến cơ quan sinh sản của chuột đực/chuột cái hoặc khả năng sinh tinh của chuột đực. Không quan sát thấy có ảnh hưởng chức năng nào đối với hoạt động giao phối hoặc khả năng sinh sản ở chuột đực/chuột cái được cho dùng cabotegravir với liều tối đa 1000 mg/kg/ngày.

Thai kỳ

Nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai không cho thấy kết quả bất lợi nào về sự phát triển phôi thai sau khi cho thỏ mang thai uống cabotegravir với liều tối đa 2000mg/kg/ngày (gấp 0,66 lần mức phơi nhiễm liều MRHD 30 mg đường uống hoặc xấp xỉ gấp 1 lần liều 400 mg tiêm bắp) hoặc khi cho chuột mang thai uống cabotegravir với liều tối đa 1000 mg/kg/ngày (> 30 lần so với mức phơi nhiễm liều MHRD 30 mg đường uống hoặc 400 mg tiêm bắp). Ở chuột, quan sát thấy thay đổi về sự phát triển của bào thai (giảm trọng lượng) mà không có độc tính ảnh hưởng đến chuột mẹ ở mức liều 1000 mg/kg/ngày. Các nghiên cứu trên chuột mang thai cũng cho thấy cabotegravir đi qua nhau thai và có thể phát hiện cabotegravir trong mô của bào thai chuột.

Dữ liệu phi lâm sàng từ các nghiên cứu trước và sau khi sinh (PPN) trên chuột dùng liều 1000 mg/kg/ngày (> 30 lần so với mức phơi nhiễm liều MHRD 30 mg đường uống hoặc

https://trungtamthuoc.com/

400 mg tiêm bắp) cho thấy cabotegravir làm chậm quá trình sinh sản, và ở một số loài chuột, điều này có liên quan đến tăng số lượng thai chết lưu và tử vong sơ sinh ngay sau khi sinh. Liều thấp hơn của cabotegravir 5 mg/kg/ngày (> 10 lần so với mức phơi nhiễm liều MHRD 30 mg đường uống hoặc 400 mg tiêm bắp) không liên quan đến chậm sinh hoặc tử vong sơ sinh ở chuột. Các nghiên cứu trên thỏ và chuột cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh tồn của bào thai khi được sinh mổ. Khi chuột con sinh ra từ chuột mẹ dùng cabotegravir được nuôi dưỡng chéo lúc mới sinh, do chuột mẹ đối chứng chăm sóc, kết quả ghi nhận tỉ lệ tử vong sơ sinh là tương tự.

Độc tính trên động vật và/hoặc dược học

Ảnh hưởng của điều trị cabotegravir liều cao hằng ngày trong thời gian dài đã được đánh giá trong các nghiên cứu độc tính liều uống lặp lại trên chuột (26 tuần) và trên khỉ (39 tuần). Không có tác dụng bất lợi liên quan đến thuốc ở chuột hoặc khỉ được cho dùng cabotegravir đường uống với liều tối đa lần lượt là 1000 mg/kg/ngày hoặc 500 mg/kg/ngày.

Trong nghiên cứu về độc tính trên khỉ kéo dài 14 ngày, liều 1000 mg/kg/ngày không được dung nạp và dẫn đến tác động liên quan đến dạ dày-ruột (GI) (sụt cân, nôn, đi ngoài phân lỏng/ra nước và mất nước mức độ trung bình đến nặng).

Trong nghiên cứu về độc tính trên khỉ kéo dài 28 ngày, khi kết thúc nghiên cứu, mức phơi nhiễm 500 mg/kg/ngày cho kết quả tương tự trong nghiên cứu 14 ngày với mức 1000 mg/kg/ngày. Điều này cho thấy rằng tác động không dung nạp GI quan sát thấy trong nghiên cứu 14 ngày là kết quả của việc sử dụng thuốc tại chỗ chứ không phải độc tính toàn thân.

Trong nghiên cứu kéo dài 3 tháng trên chuột, khi dùng cabotegravir bằng cách tiêm dưới da (SC) hằng tháng (tối đa 100 mg/kg/liều); tiêm bắp hằng tháng (tối đa 75 mg/kg/liều) hoặc tiêm dưới da hằng tuần (100 mg/kg/liều), không ghi nhận có tác dụng bất lợi và không có độc tính đến cơ quan mới (ở mức phơi nhiễm > 30 lần so với mức liều MRHD 400 mg tiêm bắp).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ chứa 3mL hỗn dịch tiêm.

Hộp 25 lọ chứa 3mL hỗn dịch tiêm.

HẠN DÙNG

Ngày hết hạn được ghi rõ trên bao bì.

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

BẢO QUẢN

Các điều kiện bảo quản được ghi trên bao bì.

Bảo quản không quá 30°C.

Không để đông đá.

Nên tiến hành tiêm ngay sau khi rút hỗn dịch tiêm vào ống tiêm, tuy nhiên vẫn có thể bảo quản hỗn dịch tiêm ở nhiệt độ phòng trong tối đa 2 giờ. Phải tiêu hủy thuốc, ống tiêm và kim tiêm nếu không sử dụng quá 2 giờ.

NGUYÊN LIỆU VÀ THÀNH PHẦN BAO BÌ

Bao gói trong một lọ thuốc (lọ đơn - SEV):

Thuốc tiêm *APRETUDE*, hỗn dịch tiêm giải phóng kéo dài nồng độ 200 mg/mL. *APRETUDE* được chứa trong lọ thủy tinh.

SỬ DỤNG VÀ XỬ LÝ

Xem tờ Hướng dẫn sử dụng để biết thêm cách dùng với hình minh họa đầy đủ.

https://trungtamthuoc.com/

NHÀ SẢN XUẤT

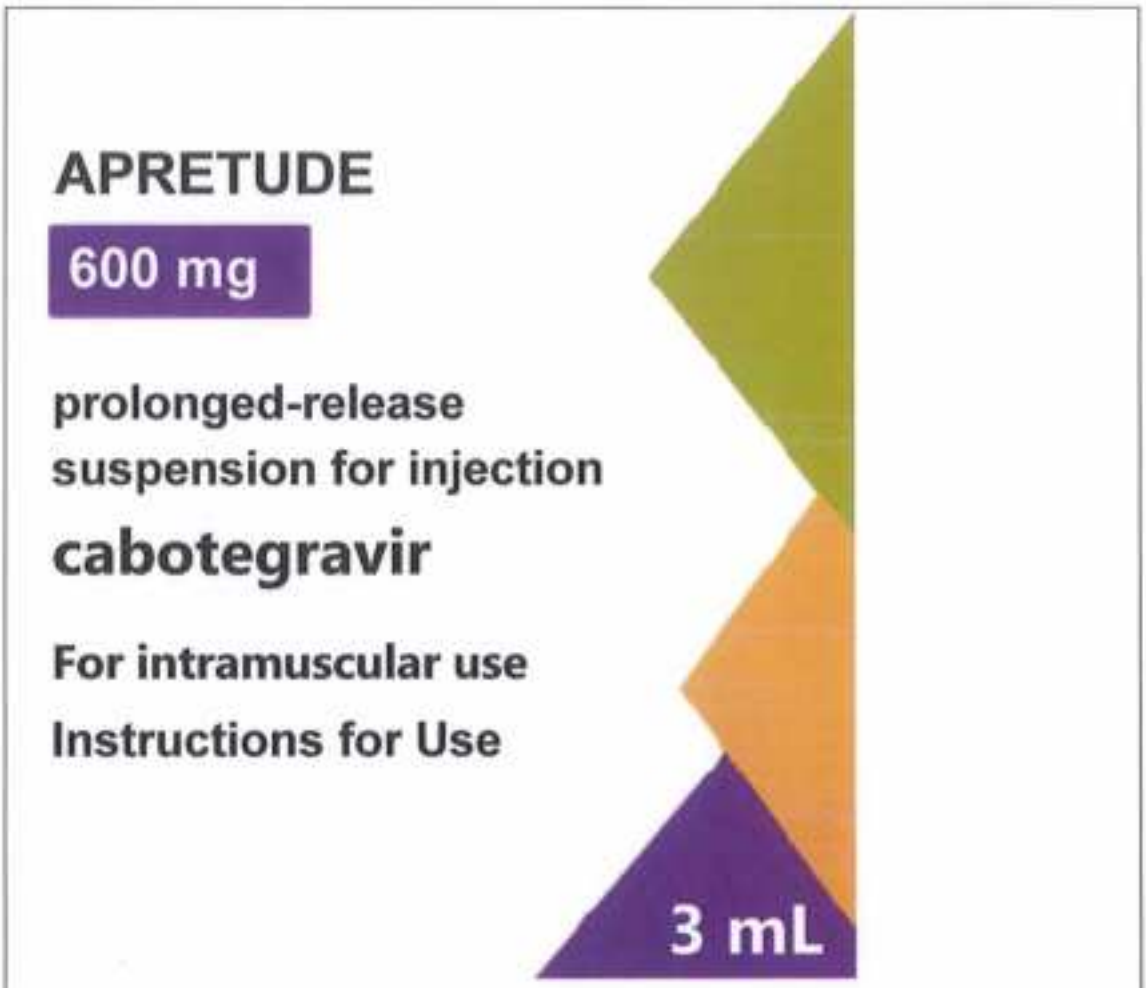
Glaxo Operations UK Ltd Trading as Glaxo Wellcome Operations

Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, United Kingdom (Vương quốc Anh)

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Thông tin chỉ dành cho các cán bộ y tế:

Đối với loại bao gói trong một lọ thuốc (lọ đơn - SEV):



Tổng quan

Mỗi lần khám, cần tiêm một mũi *APRETUDE* 3 mL (600mg).

APRETUDE là hỗn dịch không cần pha loãng hoặc hoàn nguyên thêm.

APRETUDE chỉ dùng để tiêm bắp. Thuốc phải được tiêm tại vị trí cơ mông.

Lưu ý: Khuyến cáo tiêm ở vùng cơ sau ngoài của mông.

Thông tin về bảo quản thuốc

- Các điều kiện bảo quản được ghi chi tiết trên bao bì của thuốc.

Không để đông đá.

Hộp thuốc của bạn chứa

https://trungtamthuoc.com/

- 1 lọ thuốc *APRETUDE*

Để chuẩn bị tiêm

- 1 bơm tiêm Luer-Lock (5 mL)
- 1 kim rút thuốc Luer-Lock hoặc dụng cụ rút thuốc (để hút hỗn dịch tiêm)

Để tiêm thuốc

- Bổ sung 1 kim tiêm Luer-Lock (sử dụng kim tiêm an toàn nếu có), 23 gauge, 1,5 inch

Cân nhắc khổ người của bệnh nhân và đánh giá y khoa để lựa chọn độ dài kim tiêm phù hợp.

Bạn cũng sẽ cần

- Găng tay không vô khuẩn
- 2 miếng gạc tẩm cồn
- 1 băng gạc
- Một hộp đựng vật sắc nhọn phù hợp

Chuẩn bị

1. Kiểm tra lọ thuốc



- Kiểm tra rằng thuốc chưa quá hạn sử dụng.
- Kiểm tra lọ thuốc ngay lập tức. Nếu bạn thấy tiểu phân lạ, không sử dụng thuốc.

Lưu ý:
Lọ thuốc *APRETUDE* có màuu nâu trên lọ thủy tinh.

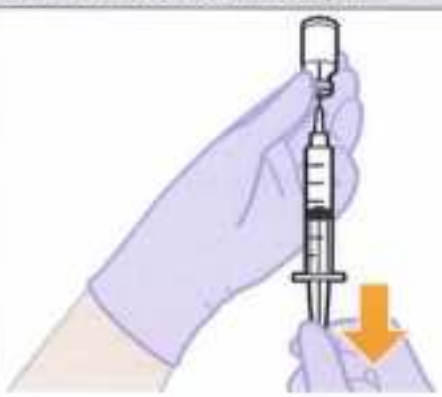
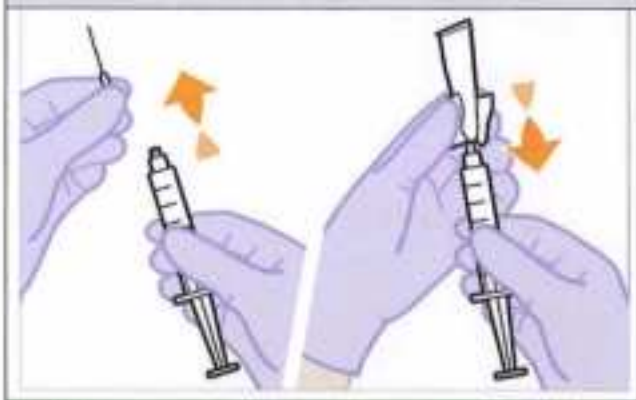
Không sử dụng nếu quá hạn dùng.

2. Lắc mạnh



- Giữ chắc chắn lọ thuốc và lắc mạnh trong vòng 10 giây như hình vẽ.
- Lật ngược lọ thuốc và kiểm tra sự hình thành hỗn dịch trở lại. Hỗn dịch nên đồng nhất. Nếu hỗn dịch không đồng nhất, lắc lọ thuốc lại.
- Việc xuất hiện những bọt khí nhỏ là bình thường.

https://trungtamthuoc.com/

	• Tháo nắp lọ. • Lau nút cao su bằng một miếng gạc tẩm cồn. **Không** để bất kỳ vật gì tiếp xúc với nắp cao su sau khi lau.
3. Chuẩn bị bơm tiêm và kim tiêm	
	• Tiếp tục chuẩn bị tiêm theo hướng dẫn của địa phương. • Ví dụ: gắn kim rút thuốc vào bơm tiêm. • Khuyến cáo nên bơm 1 mL không khí vào lọ để hút hết thể tích cần thiết.
4. Rút thuốc chầm chậm	
	• Lật ngược bơm tiêm và lọ thuốc, rồi từ từ rút càng nhiều chất lỏng càng tốt vào bơm tiêm. Có thể có nhiều chất lỏng hơn lượng của liều thuốc. **Lưu lý:** Kiểm tra hỗn dịch trông đồng nhất và có màu trắng đến hồng nhạt.
5. Gắn kim tiêm	
	• Bóc vỏ đựng kim tiêm để lộ phần đế kim. • Giữ bơm tiêm thẳng đứng, vặn chặt bơm tiêm vào kim tiêm. • Gắn kim tiêm. • Tháo bỏ vỏ đựng kim tiêm.
Tiêm	
6. Chuẩn bị vị trí tiêm	

https://trungtamthuoc.com/


Cơ vùng sau ngoài của mông


Cơ vùng sau của mông

Nên tiêm ở vùng cơ mông. Lựa chọn các vị trí sau để tiêm:

- Cơ vùng sau ngoài của mông - Ventrogluteal (khuyến cáo)
- Cơ vùng sau của mông - Dorsogluteal (góc phần tư bên ngoài phía trên)

Lưu ý: chỉ tiêm cơ bắp vùng mông.
Không tiêm tĩnh mạch.

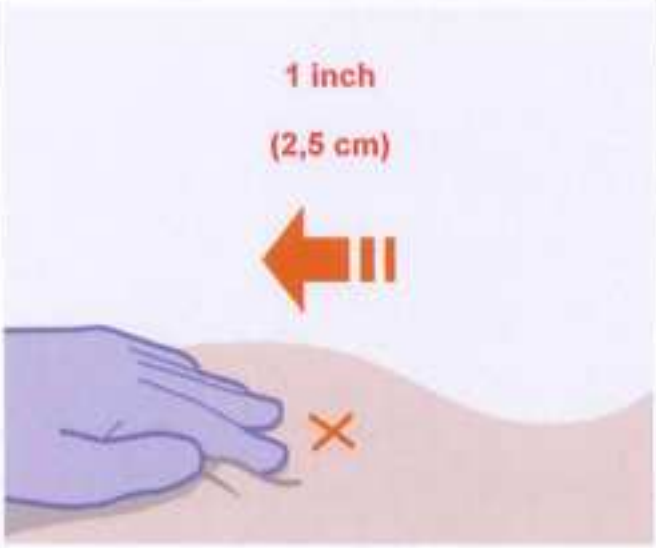
7. Loại bỏ dịch thuốc thừa



- Tháo nắp kim tiêm ra.
- Giữ bơm tiêm với kim tiêm hướng lên trên. Nhấn pít-tông đến liều 3 mL để loại bỏ dịch thuốc thừa và bất kỳ bọt khí nào.

Lưu ý: Làm sạch vị trí tiêm bằng gạc tẩm cồn. Để da khô trong không khí trước khi tiếp tục.

8. Kéo căng da

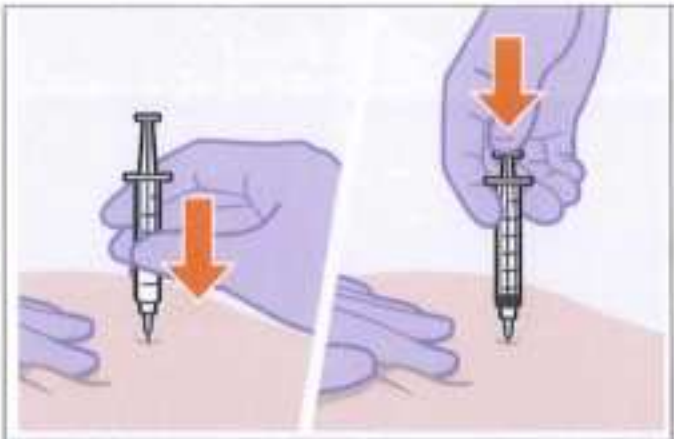


Sử dụng kỹ thuật tiêm z-track để giảm thiểu rò rỉ thuốc từ vị trí tiêm.

- Kéo mạnh vùng da bao phủ chỗ tiêm, dịch chuyển nó ra ngoài khoảng một inch (2,5 cm).
- Giữ ở vị trí này để tiêm.

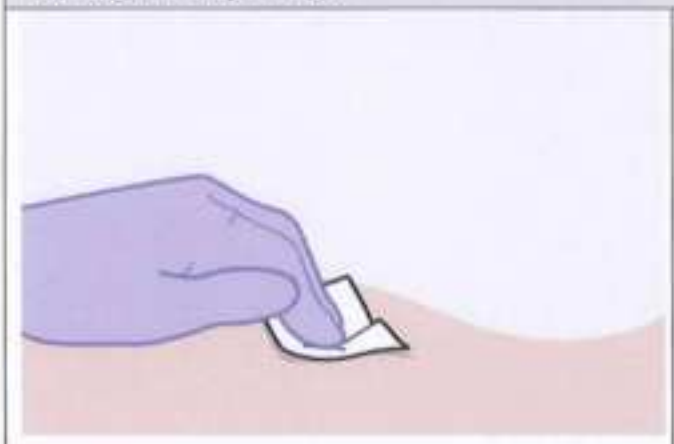
9. Tiêm thuốc

https://trungtamthuoc.com/



- Đâm kim tiêm đến hết chiều dài kim hoặc đủ sâu để chạm vào cơ.
- Vẫn giữ da căng - từ từ ấn hết pít-tông xuống.
- Đảm bảo rằng bơm tiêm đã hết.
- Rút kim tiêm và thả tay kéo căng da ngay lập tức.

10. Kiểm tra vị trí tiêm



- Dùng miếng gạc đè lên vết tiêm.
- Có thể dùng một miếng băng nhỏ nếu bị chảy máu.
- Vứt bỏ kim tiêm, bơm tiêm và lọ thuốc đã qua sử dụng theo luật an toàn và sức khỏe địa phương.

Không xoa chỗ tiêm.

Câu hỏi và trả lời

1. **Nếu hộp thuốc được bảo quản trong tủ lạnh, có an toàn khi làm ấm nhanh lọ thuốc đến nhiệt độ phòng không?**
   Bạn nên đợi ít nhất 15 phút trước khi sẵn sàng tiêm thuốc để thuốc về nhiệt độ phòng.
   Tốt nhất là để lọ thuốc về nhiệt độ phòng một cách tự nhiên. Tuy nhiên, bạn có thể sử dụng hơi ấm của bàn tay để đẩy nhanh thời gian khởi động, nhưng phải đảm bảo lọ không quá 30°C (86°F).
   Không sử dụng bất kỳ phương pháp gia nhiệt nào khác.
2. **Thuốc có thể để được bao lâu trong bơm tiêm?**
   Tốt nhất là tiêm thuốc (ở nhiệt độ phòng) càng sớm càng tốt sau khi rút thuốc vào bơm tiêm. Tuy nhiên, thuốc có thể lưu lại trong bơm tiêm đến 2 giờ trước khi tiêm.
   Nếu thuốc vẫn lưu lại trong bơm tiêm hơn 2 giờ, phải loại bỏ bơm tiêm chứa thuốc và kim tiêm.
3. **Tại sao tôi cần phải bơm không khí vào lọ?**
   Bơm 1 mL không khí vào lọ giúp dễ dàng rút liều thuốc vào bơm tiêm.
   Nếu không có không khí, một số chất lỏng có thể vô tình chảy ngược vào lọ, khiến lượng thuốc trong bơm tiêm ít hơn dự định.
4. **Tại sao phương pháp tiêm ở vùng cơ sau ngoài của mông được khuyến cáo?**

https://trungtamthuoc.com/

Phương pháp tiêm ở vùng cơ sau ngoài của mông được khuyến cáo vì nó nằm cách xa các dây thần kinh và mạch máu chính. Có thể chấp nhận phương pháp tiêm ở vùng cơ sau của mông, nếu bác sĩ thấy phù hợp. Không nên tiêm thuốc ở bất kỳ vị trí nào khác.

Dựa trên: GDS02/IPI02
Ngày ban hành: 27 tháng 10 năm 2021

Thương hiệu thuộc quyền sở hữu hoặc cấp cho ViiV Healthcare group of companies.

APR INJ 0722-02/271021