

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аpretude 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 600 mg каботегравир (cabotegravir) в 3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Бяла до светлорозова суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Аpretude е показан, в комбинация с по-безопасни сексуални практики, за предекспозиционна профилактика (pre-exposure prophylaxis – PrEP) за намаляване на риска от придобиване по полов път на HIV-1 инфекция при високорискови възрастни и лица в юношеска възраст с телесно тегло не по-малко от 35 kg (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Аpretude трябва да се предписва от медицински специалист с опит в управлението на PrEP срещу HIV.

Всяка инжекция трябва да се прилага от медицински специалист.

На лицата трябва да се извършва изследване за HIV-1 преди започване на приложението на каботегравир и при всяко поредно инжектиране на каботегравир (вж. точка 4.3). Трябва резултатите и от изследване посредством комбиниран тест за антиген и антитела, и от изследване за откриване на РНК на HIV, да са отрицателни. Препоръчва се предписващите лекари да правят и двете изследвания, дори и ако резултатът от изследването за откриване на РНК на HIV ще бъде получен след инжекцията каботегравир. Ако е невъзможно да се приложи стратегията за комбинирано изследване с двата теста, изследването трябва да се извършва съгласно местните указания.

Преди започване на употребата на Аpretude трябва внимателно да бъдат подбрани само лица, които са съгласни с необходимата схема на прилагане, и да бъдат консултирани относно значението на спазването на графика на посещенията за прилагане за намаляване на риска от заразяване с HIV-1.

Медицинският специалист и лицето може да решат да използват таблетки каботегравир като перорален въвеждащ курс преди започване на инжекциите Аpretude, за да проверят

поносимостта, или може да започнат направо инжекции Apretude (вж. Таблица 1 и Таблица 2 за препоръки относно прилагането).

Дозировка

Перорален въвеждащ курс

За информация относно пероралния въвеждащ курс вижте кратката характеристика на таблетките Apretude за перорално приложение.

Инжекционна форма

Първоначални инжекции

Препоръчителната начална доза е 600 mg като една интрамускулна инжекция. Ако е приложен перорален въвеждащ курс, първата инжекция трябва да се планира за последния ден на пероралния въвеждащ курс или до 3-тия ден след него.

Един месец по-късно трябва да се приложат 600 mg като втора интрамускулна инжекция. Втората първоначална инжекция 600 mg може да бъде приложена с до 7 дена по-рано или по-късно от датата за прилагането ѝ съгласно графика.

Следващи инжекции – на 2-месечни интервали

След втората първоначална инжекция препоръчаната доза за следващите инжекции при възрастни е по 600 mg като интрамускулна инжекция на всеки 2 месеца. Инжекциите може да се прилагат с до 7 дена по-рано или по-късно от датата за инжектиране съгласно графика.

Таблица 1 Препоръчителна схема на интрамускулно прилагане

	Първоначални инжекции (с интервал 1 месец)	Следващи инжекции (на 2-месечни интервали)
Лекарствен продукт	Започване направо с инжекция: месеци 1 и 2 или След перорален въвеждащ курс: месеци 2 и 3	Два месеца след последната първоначална инжекция и на всеки 2 месеца след това
каботегравир	600 mg	600 mg

Пропуснати дози

За лицата, пропуснали посещение за инжекция по график, трябва да се извърши нова оценка, за да се прецени дали продължаването на PrEP все още е подходящо.

Ако отлагане с повече от 7 дена след датата за инжекция по график е неизбежно, това ще бъде пропуснатата доза. В такъв случай може да се използват таблетки каботегравир 30 mg веднъж дневно, в продължение на до два месеца, за заместване на едно посещение за инжекция по график. Първата перорална доза трябва да бъде приета приблизително два месеца (\pm 7 дена) след последната инжекция каботегравир. За перорална PrEP с продължителност над два месеца се препоръчва алтернативна схема на PrEP.

Инжекционното приложение трябва да се възобнови в деня на приключване на пероралното приложение или до 3 дена след това, както е препоръчано в Таблица 2.

Таблица 2 Препоръки за инжекционно приложение след пропуснати инжекции или след перорална PrEP за заместване на инжекция

Пропуснати дози	
Време от последната инжекция	Препоръка
Ако е пропусната втората инжекция и времето след първата инжекция е:	
≤ 2 месеца	Приложете 600 mg като една инжекция възможно най-скоро и продължете със схемата на инжектиране на всеки 2 месеца.
> 2 месеца	Започнете наново с една първоначална инжекция 600 mg, последвана след 1 месец от втора първоначална инжекция 600 mg. След това продължете със схемата на инжектиране на всеки 2 месеца.
Ако е пропусната 3^{-та} или по-нататъшна инжекция и времето след последната инжекция е:	
≤ 3 месеца	Приложете 600 mg като една инжекция възможно най-скоро и продължете със схемата на инжектиране на всеки 2 месеца.
>3 месеца	Започнете наново с една първоначална инжекция 600 mg, последвана след 1 месец от втора първоначална инжекция 600 mg. След това продължете със схемата на инжектиране на всеки 2 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при лица в старческа възраст. Има ограничени данни от употребата на каботегравир при лица на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при лица с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Каботегравир не е проучван при хора с тежка степен на чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh, [вж. точка 5.2]). Ако се прилага при лица с тежка степен на чернодробно увреждане, каботегравир трябва да се използва с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при лица с лека до тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL <30 ml/min, които не са на диализа [вж. точка 5.2]). Каботегравир не е проучван при хора с терминален стадий на бъбречна болест, които са на бъбречнозаместителна терапия. Тъй като над 99% от каботегравир се свързва с плазмените протеини, не се очаква диализата да промени експозицията на каботегравир. Ако се прилага при лица на бъбречнозаместителна терапия, каботегравир трябва да се използва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на каботегравир при деца и юноши с телесно тегло под 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интрамускулно приложение. Инжекциите трябва да се прилагат във венетроглутеалната (препоръчително, тъй като е далече от основните нерви и кръвоносни съдове) или в дорзоглутеалната област.

Трябва да се внимава, за да се избегне неволно инжектиране в кръвоносен съд.

След като суспензията бъде изтеглена в спринцовка, инжектирането трябва да се извърши възможно най-скоро, но може да остане в спринцовката до 2 часа. Ако лекарственият продукт остане в спринцовката повече от 2 часа, напълнената спринцовка и иглата трябва да се изхвърлят.

При прилагане на инжекциите Apretude, медицинските специалисти трябва да се съобразяват с индивидуалния индекс на телесната маса (ИТМ), така че да изберат игла с достатъчна дължина, за да достигне до глутеалния мускул.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лица с неизвестен статус по отношение на HIV-1 или HIV-1-позитивни (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстваща употреба с рифампицин, рифапентин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин или фенобарбитал (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Цялостна стратегия за превенция на заразяване с HIV-1

Apretude може невинаги да е ефективен за предотвратяване на HIV-1 инфекция (вж. точка 5.1). Концентрации на каботегравир, свързани със значителна антивирусна активност ($> 4x$ PA-IC₉₀, вж. точка 5.2; PA-IC, Protein Adjusted-Inhibitory Concentration – потискаща концентрация, коригирана спрямо свързването с плазмените протеини), се постигат и поддържат часове след започването на пероралния въвеждащ курс и 7 дена след първата инжекция (без перорален въвеждащ курс). Точното време, след което се постига максимална защита срещу заразяване с HIV-1 след започване на прилагането на Apretude за PrEP срещу HIV-1, не е известно.

Apretude трябва да се използва за PrEP като част от цялостна стратегия за превенция на заразяване с HIV-1, включваща използване на други мерки за превенция на HIV-1 (напр. познаване на статуса по отношение на HIV-1, редовно изследване за други инфекции, предавани по полов път, използване на презервативи).

Apretude трябва да се използва за намаляване на риска от придобиване на HIV-1 само при лица, които са потвърдено HIV-отрицателни (вж. точка 4.3). При всяко поредно инжектиране на Apretude трябва отново да се потвърждава, че лицата са HIV-отрицателни. Трябва резултатите и от изследване посредством комбиниран тест за антиген и антитела, и от изследване за откриване на РНК на HIV, да са отрицателни. Препоръчва се предписващите лекари да правят и двете изследвания, дори и ако резултатът от изследването за откриване на РНК на HIV ще бъде получен след инжекцията каботегравир. Ако е невъзможно да се приложи стратегията за комбинирано изследване с двата теста, изследването трябва да се извършва съгласно местните ръководства, докато се прилага Apretude.

При наличие на клинични симптоми, съответстващи на остра вирусна инфекция, и предполагаема скорошна (преди < 1 месец) експозиция на HIV-1, статусът по отношение на HIV-1 трябва да се препотвърди.

Възможен риск от резистентност

Съществува потенциален риск от развитие на резистентност към каботегравир, ако лицето бъде заразено с HIV-1 преди да започне употребата или докато използва Apretude, или след прекратяване употребата на Apretude (вж. раздел „Продължително действие на инжекция Apretude“). За свеждане на този риск до минимум е необходимо при всяко поредно инжектиране на Apretude да се потвърждава, че лицето все още е HIV-1-отрицателно. Трябва резултатите и от изследване посредством комбиниран тест за антиген и антитела, и от изследване за откриване на РНК на HIV, да са отрицателни. Препоръчва се предписващите лекари да правят и двете изследвания, дори и ако резултатът от изследването за откриване на РНК на HIV ще бъде получен след инжекцията каботегравир. Ако е невъзможно да се приложи стратегията за комбинирано изследване с двата теста, изследването трябва да се извършва съгласно местните ръководства.

Лицата, диагностицирани с HIV-1, трябва незабавно да започнат антиретровирусна терапия (АРТ).

Apretude самостоятелно не представлява пълна схема за лечение на HIV-1 и при някои лица с неоткрита HIV-1 инфекция, на които е прилаган само Apretude, са се появили мутации в HIV-1, обуславящи резистентност.

Значение на придържането към лекарствения режим

Трябва лицата периодично да бъдат съветвани да спазват точно препоръчания перорален въвеждащ курс и графика за прилагане на инжекциите, за да се намали рискът от заразяване с HIV-1 и вероятността за развитие на резистентност.

Продължително действие на инжекция Apretude

При някои хора в системната циркулация може да има остатъчни концентрации на каботегравир за дълги периоди (до 12 месеца или по-дълго), затова при прекратяване на употребата на лекарствения продукт трябва да се има предвид удълженото освобождаване от инжекционната форма на Apretude и да се прилагат алтернативни, недългодействащи форми на PrEP, докато или винаги когато рискът от заразяване с HIV е налице през месеците след спиране на употребата на Apretude (вж. точка 5.2).

Медицинските специалисти трябва да обсъдят съотношението полза/риск от употребата на Apretude с лицата с детороден потенциал или по време на бременност (вж. точка 4.6).

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност са съобщавани във връзка с инхибитори на интегразата, включително с каботегравир. Тези реакции се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога с органна дисфункция, включително чернодробно увреждане. Употребата на Apretude и другите подозирани лекарствени продукти трябва незабавно да се преустанови, ако се появят признаци или симптоми на свръхчувствителност (включително тежък обрив или обрив, придружен от повишена температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, орални лезии, конюнктивит, оток на лицето, хепатит, еозинофилия или ангиоедем; изброяването не е изчерпателно). Трябва да се следи клиничното състояние, включително стойностите на чернодробните аминотрансферази, и да се започне подходяща терапия (вж. точки 4.2, „Продължително действие на инжекция Apretude“ и 4.8).

Хепатотоксичност

Хепатотоксичност е съобщавана при ограничен брой лица със или без известно предварително налично чернодробно заболяване, получаващи каботегравир (вж. точка 4.8). При клинични проучвания е прилаган въвеждащ перорален курс с каботегравир, за да спомогне за установяването на лицата, при които може да има риск от хепатотоксичност.

Препоръчва се клинично и лабораторно проследяване и употребата на Apretude трябва да се преустанови, ако се потвърди хепатотоксичност, а лицата трябва да бъдат третирани както е клинично показано (вж. раздел „Продължително действие на инжекция Apretude“).

Юноши

При каботегравир са съобщавани суицидни мисли и опит за самоубийство, особено при лица с предварително налично психично заболяване (вж. точка 4.8). Въпреки, че клиничните проучвания не показват повишена заболяемост от психични заболявания при участниците в юношеска възраст в сравнение с възрастните, с оглед на уязвимостта на популацията в юношеска възраст, лицата в тази възраст трябва да бъдат консултирани преди да им бъде предписан и периодично, докато получават Apretude, и да бъдат третирани, както е клинично показано.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при предписване на инжекция Apretude с лекарствени продукти, които може да намалят неговата експозиция (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на каботегравир

Каботегравир се метаболизира предимно посредством уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (uridine diphosphate glucuronosyl transferase – UGT) 1A1 и в по-малка степен посредством UGT1A9. Очаква се лекарствени продукти, които са силни индуктори на UGT1A1 или UGT1A9, да понижат плазмените концентрации на каботегравир, което води до липса на ефикасност (вж. точка 4.3 и Таблица 3 по-долу). При бавни метаболитори по отношение на UGT1A1, представляващи максималното клинично инхибиране на UGT1A1, средните стойности на AUC, C_{max} и C_t на перорално приложен каботегравир са повишени до 1,5 пъти. Не се препоръчват корекции на дозата на Apretude в присъствието на инхибитори на UGT1A1.

Каботегравир е субстрат на P-гликопротеин (P-gp) и BCRP (breast cancer resistance protein, протеин на резистентност на рака на гърдата), но поради високия му пермеабилитет не се очаква промяна в абсорбцията при съпътстваща употреба с инхибитори на P-gp или BCRP.

Ефект на каботегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

In vivo каботегравир няма ефект върху субстрата на цитохром P450 (CYP) 3A4 мидазолам, използван като сонда за взаимодействия. *In vitro* каботегравир не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro каботегравир инхибира транспортерите на органични аниони (organic anion transporters – OAT) OAT1 (IC₅₀=0,81 µmol/l) и OAT3 (IC₅₀=0,41 µmol/l). Затова се препоръчва повишено внимание, когато се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, които са субстрати на OAT1/3 и имат нисък терапевтичен индекс (напр. метотрексат).

Въз основа на профила на взаимодействия *in vitro* и клинични лекарствени взаимодействия не се очаква каботегравир да променя концентрациите на други антиретровирусни лекарствени продукти, включително протеазни инхибитори, нуклеозидни инхибитори на обратната

транскриптаза, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, интегразни инхибитори, инхибитори на навлизането и ибализумаб.

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с инжекционен каботегравир. Данните за лекарствени взаимодействия, представени в Таблица 3, са получени от проучвания с каботегравир за перорално приложение (повишаването е означено с “↑”, понижаването – с “↓”, липсата на промяна – с “↔”, площта под кривата на концентрацията във времето – с “AUC”, максималната достигната концентрация – с “C_{max}”, концентрацията в края на дозовия интервал – с “C_τ”).

Таблица 3 Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средногеометрична промяна (%)	Препоръки относно съпътстващо приложение
<i>Антивирусни лекарствени продукти срещу HIV-1</i>		
Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: Етравирин	Каботегравир ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Етравирин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир. Не е необходима корекция на дозата Apretude при започване на инжекциите след употреба на етравирин.
Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: Рилпивирин	Каботегравир ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Рилпивирин ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Рилпивирин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир; каботегравир не променя значително плазмената концентрация на рилпивирин. Не е необходима корекция на дозата Apretude или рилпивирин при съпътстваща употреба.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Каботегравир ↓	Индукторите на метаболизма може значително да понижат плазмената концентрация на каботегравир. Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<i>Антимикробактериални средства</i>		
Рифампицин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Рифампицин значително понижава плазмената концентрация на каботегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект. Препоръки за дозировка при съпътстващо приложение на Apretude с рифампицин не са определени и съпътстващо приложение на Apretude с рифампицин е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифапентин	Каботегравир ↓	Рифапентин може значително да понижи плазмената концентрация на каботегравир. Съпътстващо приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Когато приложението на рифабутин е започнало преди или едновременно с първата първоначална инжекция каботегравир, препоръчителната схема на прилагане на

		<p>каботегравир е 600 mg като една инжекция, последвана 2 седмици след това от 600 mg като втора първоначална инжекция и след това веднъж месечно, докато продължава употребата на рифабутин.</p> <p>Когато приложението на рифабутин започва по времето на втората първоначална инжекция или по-късно, препоръчителната схема на прилагане е 600 mg веднъж месечно, докато продължава употребата на рифабутин.</p> <p>След прекратяване на употребата на рифабутин препоръчителната схема на прилагане на каботегравир е 600 mg на всеки 2 месеца.</p>
<i>Перорални контрацептиви</i>		
<p>Етинилестрадиол (EE) и Левоноргестрел (LNG)</p>	<p>EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% C_t ↔ 0%</p> <p>LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_t ↑ 7%</p>	<p>Каботегравир не променя съществено плазмените концентрации на етинилестрадиол и левоноргестрел в клинично значима степен. Не е необходима корекция на дозата перорални контрацептиви при съпътстващо приложение с Apretude.</p>

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани във връзка с удълженото освобождаване на каботегравир от инжекционната форма. Ако жена планира бременност, трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от започване/продължаване на PrEP с Apretude (вж. точка 4.4).

Бременност

Има ограничени данни от употребата на каботегравир при бременни жени. Ефектът на каботегравир върху бременността не е известен.

Каботегравир не е показал тератогенност при проучване при бременни плъхове и зайци, но експозиции, по-високи от терапевтичната доза, показват репродуктивна токсичност при животни (вж. точка 5.3). Относителността към бременността при хора не е известна.

Инжекциите Apretude не се препоръчват по време на бременност, освен ако очакваната полза оправдава възможния риск за плода.

Каботегравир е откриван в системната циркулация до 12 месеца или по-дълго след инжекция, затова трябва да се има предвид вероятността за фетална експозиция по време на бременността (вж. точка 4.4).

Кърмене

Въз основа на данни при животни се очаква каботегравир да се секретира в кърмата при хора, макар и това да не е потвърдено при хора. Каботегравир може да се намира в кърмата при хора до 12 месеца или по-дълго след последната инжекция Apretude.

Препоръчва се жените да кърмят, само ако очакваната полза оправдава възможния риск за кърмачето.

Фертилитет

Няма данни относно ефектите на каботегравир върху фертилитета при мъже или жени. Проучванията при животни не показват ефекти на каботегравир върху фертилитета при мъжки или женски животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лицата трябва да бъдат информирани, че при употреба на инжекционната форма на Apretude са съобщавани замаяност, сънливост и умора. При преценка на индивидуалната способност за шофиране и работа с машини трябва да се вземат предвид индивидуалното клинично състояние и профилът на нежеланите реакции на инжекциите Apretude.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването НРТН 083 са: реакции на мястото на инжектиране (82%), главоболие (17%) и диария (14%).

Най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването НРТН 084 са: реакции на мястото на инжектиране (38%), главоболие (23%) и повишена трансаминаза (19%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции към каботегравир са установени от клиничните проучвания фаза III НРТН 083 и НРТН 084 и постмаркетингови данни. В НРТН 083 медианата на времето на употреба на заслепен продукт в проучването е 65 седмици и 2 дена (1 ден до 156 седмици и 1 ден) с обща експозиция на каботегравир 3 270 човекогодина. В НРТН 084 медианата на времето на употреба на заслепен продукт в проучването е 64 седмици и 1 ден (1 ден до 153 седмици и 1 ден) с обща експозиция на каботегравир 1 920 човекогодина.

Нежеланите реакции, които се смятат за поне възможно свързани с каботегравир при възрастни и лица в юношеска възраст са изброени в Таблица 4 по системо-органен клас и честота. Честотите са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 4 Списък на нежеланите реакции в табличен вид¹

Системо-органен клас по MedDRA	Категория по честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност* ⁶

Психични нарушения	Чести	Необичайни сънища Безсъние Депресия Тревожност
	Нечести	Опит за самоубийство ⁶ ; Суицидни мисли ⁶ (особено при лица с предварително налично психично заболяване)
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Сомнолентност Вазовагални реакции (в отговор на инжектирането)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
	Чести	Гадене Болка в корема ² Флатуленция Повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив ³
	Нечести	Уртикария* ⁶ Ангиоедем* ⁶
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия ⁵ Реакции на мястото на инжектиране ⁴ (болка и болезненост, възелче, индурация)
	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ⁴ (подуване, кръвонасядане, еритем, затопляне, пруритус, анестезия) Умора Неразположение
	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране ⁴ (хематом, промяна на цвета, абсцес)
Изследвания	Много чести	Повишена трансаминаза
	Нечести	Увеличено тегло Повишен билирубин в кръвта

¹ Честотата на установените нежелани реакции е определена въз основа на всички съобщени случаи на нежеланите реакции и не се ограничава до тези, считани от изследователя за поне възможно свързани.

² Болка в корема включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: болка в горната част на корема и болка в корема.

³ Обрив включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив.

⁴ Реакциите на мястото на инжектиране, посочени в таблицата, са установени при най-малко 2 участници.

⁵Пирексия включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: пирексия и усещане за горещина. Повечето случаи на пирексия като нежелана реакция са съобщавани до 1 седмица след инжектирането.

⁶Тази нежелана реакция е установена от постмаркетингови съобщения. Определената категория по честота се основава на броя лица, на които каботегравири е прилаган в рандомизирани клинични проучвания.

*Вижте точка 4.4

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране (РМИ)

В проучването HPTN 083 2% от участниците са преустановили употребата на каботегравири поради РМИ. От 20 286 инжекции са съобщени 8 900 РМИ. На общо 2 117 участници е приложена поне по една инжекция. От 1 740-те (82%) участници, които са имали поне една РМИ, максимална тежест на съобщена РМИ е лека (Степен 1, 34% от участниците), умерена (Степен 2, 46% от участниците) или тежка (Степен 3, 3% от участниците). Медианата на продължителността, определена общо за всички нежелани РМИ, е 4 дена. Делът на пациентите, съобщаващи РМИ при всяко посещение, и тежестта на РМИ са намалели с времето.

В проучването HPTN 084 няма участници, прекратили употребата на каботегравири поради РМИ. От 13 068 инжекции са съобщени 1 171 РМИ. На общо 1 519 участници е приложена поне по една инжекция. От 578-те (38%) участници, които са имали поне една РМИ, максимална тежест на съобщена РМИ е лека (Степен 1, 25% от участниците), умерена (Степен 2, 13% от участниците) или тежка (Степен 3, < 1% от участниците). Медианата на времетраенето, определена общо за всички нежелани РМИ, е 8 дена. Делът на пациентите, съобщаващи РМИ при всяко посещение, и тежестта на РМИ като цяло са намалели с времето.

Увеличено тегло

В проучването HPTN 083 медианата на увеличението на телесното тегло от изходната стойност при участниците, които са получавали каботегравири, е 1,2 kg (интерквартилен диапазон [Interquartile Range, IQR] -1,0; 3,5; n=1 623) на 41-вата седмица и 2,1 kg (IQR -0,9; 5,9 n=601) на 97-мата седмица; в групата на участниците на тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)/емтрицитабин (FTC) в същите времеви точки медианата на увеличението на телесното тегло от изходната стойност е съответно 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4, n=1 611) и 1,0 kg (IQR -1,9; 4,0 n=598).

В проучването HPTN 084 медианата на увеличението на телесното тегло от изходната стойност при участниците, които са получавали каботегравири, е 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0; n=1 151) на 41-вата седмица и 4,0 kg (IQR 0,0; 8,0 n=216) на 97-мата седмица; в групата на участниците на тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)/емтрицитабин (FTC) в същите времеви точки медианата на увеличението на телесното тегло от изходната стойност е съответно 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0, n=1 131) и 3,0 kg (IQR -1,0; 6,0 n=218).

Промени в лабораторните биохимични показатели

В проучванията HPTN 083 и HPTN 084 при сходна част от участниците в групите на каботегравири и на TDF/FTC са установени повишени чернодробни трансаминази (АлАТ/АсАТ) и максималните увеличения след включване в проучването са предимно Степен 1 и 2. В HPTN 083 броят на участниците, при които максималното достигнато след включването им в проучването ниво на АлАТ е Степен 3 или 4, в групите на каботегравири спрямо този в групите на TDF/FTC е 40 (2%) спрямо 44 (2%), а за нивото на АсАТ Степен 3 или 4 броят в съответните групи е 68 (3%) спрямо 79 (3%). В HPTN 084 броят на участниците, при които максималното достигнато след включването им в проучването ниво на АлАТ е Степен 3 или 4, в групите на каботегравири спрямо този в групите на TDF/FTC е 12 (< 1%) спрямо 18 (1%), а за нивото на АсАТ Степен 3 или 4 броят в съответните групи е 15 (< 1%) спрямо 14 (< 1%).

И в групите на каботегравири, и в групите на TDF/FTC, при малко участници нежеланите реакции повишение на АсАТ или на АлАТ са довели до преустановяване на употребата на

продукта в проучването. В HPTN 083 броят на участниците, преустановили употребата на продукта поради повишена АлАТ, в групите на каботегравир спрямо този в групите на TDF/FTC, е 29 (1%) спрямо 31 (1%), а преустановилите поради повишена АсАТ в съответните групи са 7 (< 1%) спрямо 8 (< 1%). В HPTN 084 броят на участниците, преустановили употребата на продукта поради повишена АлАТ в групите на каботегравир спрямо този в групите на TDF/FTC, е 12 (< 1%) спрямо 15 (< 1%) и няма преустановяване поради повишена АсАТ.

Юноши

Въз основа на данни от две открити многоцентрови клинични изпитвания при 64 неинфектирани с HIV участници в юношеска възраст, изложени на риск (на възраст под 18 години с телесно тегло ≥ 35 kg към момента на включване в изпитването), получаващи каботегравир, не са установени нови проблеми по отношение на безопасността при лицата в юношеска възраст в сравнение с профила на безопасност, установен при възрастните, получавали каботегравир за PrEP срещу HIV-1 в проучванията HPTN 083 и HPTN 084.

Въз основа на данни от анализа на Седмица 16 на проучването MOCNA при 23 инфектирани с HIV лица в юношеска възраст (на възраст не по-малко от 12 години с тегло ≥ 35 kg) на лечение с комбинирана антиретровирусна терапия не са установени нови съображения, свързани с безопасността, при лица в юношеска възраст при добавяне на перорален прием на каботегравир, последвано от инжекционен каботегравир (n=8), в сравнение с профила на безопасност, установен с каботегравир при възрастни (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране с Apretude. В случай на предозиране лицето трябва да се лекува поддържащо при подходящо наблюдение, както е необходимо.

Известно е, че каботегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини и поради това е малко вероятно диализата да помогне за отстраняване на лекарствения продукт от организма. При лечение на предозиране с инжекционната форма на Apretude трябва да се има предвид удължената експозиция на лекарствения продукт след инжектирането (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, инхибитори на интегразата, АТС код: J05AJ04.

Механизъм на действие

Каботегравир инхибира интегразата на HIV, като се свързва с активния център на интегразата и блокира етапа на трансфер на веригата от интеграцията на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), която е необходима за цикъла на репликация на HIV.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусна активност в клетъчни култури

Каботегравир проявява антивирусно действие срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1, като средните стойности на концентрацията на каботегравир, необходима за понижаване на вирусната репликация с 50 процента (EC_{50}), са 0,22 nmol/l в моноклеарни клетки от периферна кръв (peripheral blood mononuclear cells – PBMC), 0,74 nmol/l в клетки 293T и 0,57 nmol/l в клетки MT-4. В клетъчна култура каботегравир проявява антивирусно действие срещу панел от 24 клинични изолата на HIV-1 (по три от всеки от клоновете A, B, C, D, E, F и G от група M, и 3 от група O) със стойности на EC_{50} в диапазона от 0,02 nmol/l до 1,06 nmol/l за HIV-1. Стойностите на EC_{50} на каботегравир срещу три клинични изолата на HIV-2 варират от 0,10 nmol/l до 0,14 nmol/l.

Антивирусна активност в комбинация с други лекарствени продукти

За никой лекарствен продукт с присъща анти-HIV активност не е установен антагонистичен ефект по отношение на антиретровирусното действие на каботегравир (*in vitro* оценки са извършени в комбинация с рилпивириин, ламивудин, тенофовир и емтрицитабин).

Резистентност in vitro

Изолиране от див тип HIV-1 и активност срещу резистентни щамове: вируси с > 10-кратно повишаване на EC_{50} на каботегравир не са установени по време на 112-дневния пасаж на щам ШВ. Следните мутации на интегразата (IN) са възникнали при пасаж на див тип HIV-1 (с полиморфизма T124A) в присъствието на каботегравир: Q146L (диапазон на кратност на промяната 1,3-4,6), S153Y (диапазон на кратност промяната 2,8-8,4) и I162M (2,8-кратна промяна). Както е отбелязано по-горе, откриването на T124A е селекция на предварително съществуващ миноритарен вариант, който няма различна чувствителност към каботегравир. При пасажа на див тип HIV-1 NL-432 в присъствието на 6,4 nmol/l каботегравир до ден 56 не са селектирани замествания на аминокиселина в региона на интегразата.

Сред множествените мутанти най-висока кратност на промяната е установена при мутанти с Q148K или Q148R. E138K/Q148H води до 0,92-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир, но E138K/Q148R води до 12-кратно понижаване на чувствителността, а E138K/Q148K води до 81-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. G140C/Q148R и G140S/Q148R водят съответно до 22-кратно и 12-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. Докато N155H не променя чувствителността към каботегравир, N155H/Q148R води до 61-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. Други множествени мутанти, които водят до FC (fold-change – кратност на промяната) между 5 и 10, са: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) и E92Q/N155H (FC=5,3).

Резистентност in vivo

HPTN 083

В първичния анализ на проучването HPTN 083, са установени 13 инфекции, възникнали в групата на каботегравир и 39 възникнали в групата на тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)/емтрицитабин (FTC). В групата на каботегравир 5 от възникналите инфекции са в периода на инжекции каботегравир за PrEP, от които при 4 от участниците инжекциите са прилагани своевременно, а при един 1 инжекция е била приложена извън схемата. Пет от възникналите инфекции са настъпили ≥ 6 месеца след последната доза каботегравир за PrEP. Три от възникналите инфекции са настъпили по време на пероралния въвеждащ курс.

При първото посещение с HIV вирусен товар > 500 копия/ml е направен опит за генотипизиране и фенотипизиране на HIV. От 13-те възникнали инфекции в групата на каботегравир, при 4 участници е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI. От 4-те участници с резистентност към NRTI (включително 3 участници с резистентност към лекарства от повече от 1 клас) в групата на TDF/FTC, 3 са с M184V/I и един с K65R.

При никой от 5-те участници, заразени след продължително прекъсване на приложението на каботегравир, не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI. При единия от 5-те участници, който е бил със само 770 копия/ml HIV-1 РНК, не е било възможно да се определи нито генотипът, нито фенотипът. Фенотипът по отношение на интегразата не е могъл да бъде определен при един от останалите 4 участници. При останалите 3 участници чувствителността към всички INSTI е била запазена.

Трима участници са се заразили по време на пероралния въвеждащ курс, преди да започнат инжекциите каботегравир. При един от участниците, при който плазмената концентрация на каботегравир е била под границата на откриване, не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI, и вирусът е бил чувствителен към всички INSTI. При двама участници с откриваема плазмена концентрация на каботегравир е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI. При първия участник мутациите за резистентност към INSTI са E138E/K, G140G/S, Q148R и E157Q. Не е било възможно да се установи фенотипът по отношение на интегразата. При втория участник мутациите за резистентност към INSTI са E138A и Q148R. Този вирус е бил резистентен към каботегравир (кратност на промяната=5,92), но чувствителен към долутегравир (кратност на промяната=1,69).

Петима участници са придобили HIV-1, въпреки спазването на времето за инжекциите на каботегравир при 4 от участниците и една инжекция, приложена извън схемата при един от участниците. При двама участници вирусният товар е бил твърде нисък, поради което не е било възможно да се извърши анализ. При третия участник при първото посещение с виремия (през Седмица 17) не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI, но 112 и 117 дена по-късно е бил с мутация R263K. Макар и 112 дена след седмица 17 да не е било възможно фенотипът да бъде определен, фенотипът на 117-тия ден показва, че този вирус е чувствителен както към каботегравир (кратност на промяната=2,32), така и към долутегравир (кратност на промяната=2,29). При четвъртия участник са били налице мутации G140A и Q148R, обуславящи резистентност към INSTI. Фенотипът е показал резистентност към каботегравир (кратност на промяната=13), но чувствителност към долутегравир (кратност на промяната=2,09). При петия участник не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI.

Освен 13-те възникнали инфекции, един друг участник е бил заразен с HIV-1 към момента на включването му в изпитването, като по това време при него не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI, но 60 дена по-късно са открити мутациите E138K и Q148K, обуславящи резистентност към INSTI. Не е било възможно да се определи фенотипът.

След първичния анализ е проведено разширено ретроспективно вирусологично изследване, за да се определи по-добре моментът на заразяване с HIV. Като резултат от него, една от 13-те възникнали инфекции, при един участник, при който инжекциите каботегравир са били прилагани навреме, е определена като инфекция, която е била предварително налична.

HPTN 084

В първичния анализ на проучването HPTN 084 са установени 4 инфекции, възникнали в групата на каботегравир и 36 възникнали в групата на TDF/FTC.

В групата на каботегравир 2 от възникналите инфекции са в периода на инжекции; при 1 от участниците 3 инжекции каботегравир са били приложени със закъснение и 2-та участници не са спазвали стриктно пероралния курс на каботегравир.

Две инфекции са възникнали след последната доза перорално прилаган каботегравир; и 2-та участници не са спазвали стриктно пероралния курс на каботегравир. За единия участник първото посещение с положителен резултат от изследване за HIV е приблизително 11 седмици след включване в изпитването, а за другия – 57 седмици след включването.

При първото посещение с HIV вирусен товар > 500 копия/ml (първото посещение с виремия) е направен опит за определяне на генотипа на HIV. Резултати от определянето на генотипа на HIV са налични за 3 от 4-те участници в групата на каботегравир. Не са установени мутации с голямо значение по отношение на резистентността към INSTI.

Резултати от определяне на генотипа на HIV са налични за 33 от 36-те възникнали инфекции в групата на TDF/FTC. При 1 участник има важна мутация, обуславяща резистентност към NRTI (M184V); при този участник има резистентност и към NNRTI с мутацията K103N. При девет други участници е установена резистентност към NNRTI (при 7 има мутация K103N, самостоятелна или с E138A или R225H; при 1 има само K101E; при 1 има само E138K).

След първичния анализ е проведено разширено ретроспективно вирусологично изследване, за да се определи по-добре моментът на заразяване с HIV-1. Като резултат от него, 1 от 4-те възникнали HIV-1 инфекции при участниците, при които е прилаган каботегравир, е определена като инфекция, която е била предварително налична.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на каботегравир за PrEP е оценена в две рандомизирани (1:1) двойнослепи многоцентрови контролирани проучвания с две групи. Ефикасността на каботегравир е сравнена с ежедневен перорален прием на тенофовир дизопростоксил фумарат (TDF)/емтрицитабин (FTC).

Участниците, рандомизирани да получават каботегравир, са започнали с перорален въвеждащ курс с доза една таблетка каботегравир 30 mg дневно и плацебо, в продължение на до 5 седмици, последван от интрамускулни (i.m.) инжекции каботегравир (по една инжекция 600 mg на месец 1, месец 2 и на всеки 2 месеца след това) и таблетка плацебо всеки ден. Участниците, рандомизирани да приемат TDF/FTC, са започнали с перорален прием на TDF 300 mg/FTC 200 mg и плацебо в продължение на до 5 седмици, последвани от перорален прием на TDF 300 mg/FTC 200 mg дневно и инжекции (i.m.) плацебо (3 ml, 20% липидна инжекционна емулсия на месец 1, месец 2 и на всеки 2 месеца след това).

HPTN 083

В HPTN 083, което е проучване за неинфекциозност, 4 566 циссексуални (cisgender) мъже и транссексуални жени, правещи секс с мъже, са рандомизирани 1:1 и са получавали или каботегравир (n=2 281), или TDF/FTC (n=2 285) като заслепени лекарствени продукти в проучването до Седмица 153.

Към момента на включването им в проучването медианата на възрастта на участниците е 26 години, 12% са транссексуални жени, 72% не са от бялата раса, 67% са на възраст < 30 години и < 1% са на възраст над 60 години.

Първичната крайна точка е честотата на възникнали HIV инфекции сред участниците, рандомизирани на перорален прием на каботегравир и инжекции каботегравир, в сравнение с перорален прием на TDF/FTC (коригирана за случаите на ранно спиране на употребата). Първичният анализ показва превъзходството на каботегравир спрямо TDF/FTC с понижение на риска за придобиване на HIV инфекция с 66%, коефициент на риск (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62); допълнително изследване е показало, че една от инфекциите в групата на каботегравир е била предварително налична и след отчитане на този факт понижението на риска за придобиване на инфекция в сравнение с TDF/FTC е с 69% (вж. Таблица 5).

Таблица 5 Първична крайна точка за ефикасност: Сравнение на честотата на възникнали HIV инфекции по време на рандомизираната фаза в HPTN 083 (модифицирана ITT популация, след разширеното ретроспективно вирусологично изследване)

	Каботегравир (N=2 278)	TDF/FTC (N=2 281)	P-стойност за превъзходство
Човекогодини	3 211	3 193	
Възникнали HIV-1 инфекции (честота на 100 човекогодини)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Коефициент на риск (95% CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹След първичния анализ е извършено разширено ретроспективно вирусологично изследване, за да се определи по-добре моментът на заразяване с HIV. Като резултат от него, една от 13-те възникнали инфекции в групата на каботегравир, е определена като инфекция, която е била предварително налична. Първоначалният коефициент на риска (95% CI), определен при първичния анализ, е 0,34 (0,18; 0,62).

Находките от всички подгрупови анализи са в съответствие с общия протективен ефект, с установена по-ниска честота на възникнали HIV-1 инфекции при участниците, рандомизирани в групата на каботегравир, в сравнение с участниците, рандомизирани в групата на TDF/FTC (вж. Таблица 6).

Таблица 6 Честота на възникнали HIV-1 инфекции по подгрупи в HPTN 083 (модифицирана ITT популация, след разширеното ретроспективно вирусологично изследване)

Подгрупа	Каботегравир честота на 100 човекогодини	Каботегравир човекогодини	TDF/FTC честота на 100 човеко- години	TDF/FTC човеко- години	HR (95% CI)
Възраст					
< 30 години	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 години	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08; 1,84)
Пол					
MCM	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16; 0,64)
ТСЖ	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Раса (САЩ)					
Чернокожи	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Нечернокожи	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Регион					
САЩ	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07; 0,60)
Латинска Америка	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17; 1,35)
Азия	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Африка	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MCM= циссексуални мъже, които правят секс с мъже

ТСЖ = транссексуални жени, които правят секс с мъже

HPTN 084

В HPTN 084, което е проучване за доказване на превъзходство, 3 224 циссексуални жени са рандомизирани 1:1 и са получавали или каботегравир (n=1 614), или TDF/FTC (n=1 610) като заслепени лекарствени продукти в проучването до Седмица 153.

Към момента на включването им в проучването медианата на възрастта на участниците е 25 години, > 99% не са от бялата раса, > 99% са циссексуални жени и 49% са на възраст < 25 години, като максималната възраст е 45 години.

Първичната крайна точка е честотата на възникнали HIV инфекции сред участниците, рандомизирани на перорален прием на каботегравир и инжекции каботегравир, в сравнение с перорален прием на TDF/FTC (коригирана за случаите на ранно спиране на употребата). Първичният анализ показва превъзходството ($p < 0,0001$) на каботегравир спрямо TDF/FTC с понижение на риска за придобиване на HIV инфекция с 88%, коефициент на риск (95% CI) 0,12 (0,05; 0,31); допълнително изследване е показало, че една от инфекциите в групата на каботегравир е била предварително налична и след отчитане на този факт понижението на риска за придобиване на HIV-1 инфекция в сравнение с TDF/FTC е с 90% (вж. Таблица 7).

Таблица 7 Първична крайна точка за ефикасност в HPTN 084: Сравнение на честотата на възникнали HIV инфекции по време на рандомизираната фаза (модифицирана ITT популация, след разширеното ретроспективно вирусологично изследване)

	Каботегравир (N=1 613)	TDF/FTC (N=1 610)	P-стойност за превъзходство
Човекогодини	1 960	1 946	
Възникнали HIV-1 инфекции (честота на 100 човекогодини)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Коефициент на риск (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

¹ След първичния анализ е проведено разширено ретроспективно вирусологично изследване, за да се определи по-добре моментът на заразяване с HIV-1. Като резултат от него, една от 4-те възникнали HIV-1 инфекции при участниците, получавали каботегравир, е определена като инфекция, която е била предварително налична. Първоначалният коефициент на риска с корекция за ранно спиране на употребата на продукта (95% CI), определен при първичния анализ, е 0,12 (0,05; 0,31).

Находките от предварително планираните подгрупови анализи са в съответствие с общия протективен ефект, с установена по-ниска честота на възникнали HIV-1 инфекции при участниците, рандомизирани в групата на каботегравир, в сравнение с участниците, рандомизирани в групата на TDF/FTC (вж. Таблица 8).

Таблица 8 Честота на възникнали HIV-1 инфекции по подгрупи в HPTN 084 (модифицирана ITT популация, след разширеното ретроспективно вирусологично изследване)

Подгрупа	Каботегравир честота на 100 човекогодини	Каботегравир човекогодини	TDF/FTC честота на 100 човеко- години	TDF/FTC човеко- години	HR (95% CI)
Възраст					
< 25 години	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 години	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02; 0,49)
ИТМ					
< 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)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Apretude инжекции при деца на възраст под 12 години за превенция на заразяване с HIV-1.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на каботегравир при здрави доброволци и при инфектирани с HIV е сходна. Фармакокинетичната вариабилност на каботегравир е умерена до висока. При инфектирани с HIV участници в проучвания Фаза III интериндивидуалната CVb% на C_T варира от 39% до 48%. По-висока интериндивидуална вариабилност, от 65% до 76%, се наблюдава при приложение на единична доза дългодействаща инжекция каботегравир.

Таблица 9 Фармакокинетични параметри след перорално приложение на каботегравир веднъж дневно и интрамускулно приложение на първоначални инжекции и последващи инжекции на всеки 2 месеца при възрастни

Фаза на приложение	Дозов режим	Средногеометрична стойност (5 ^{ти} , 95 ^{ти} процентил) ¹		
		AUC _(0-t) ² (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _T (µg/ml)
Перорален въвеждащ курс ³ (незадължителен)	30 mg веднъж дневно	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Първоначална инжекция ⁴	600 mg i.m. начална доза	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Инжекция на всеки 2 месеца ⁵	600 mg i.m. на всеки 2 месеца	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ Стойностите на фармакокинетичните (ФК) параметри се базират на индивидуални post hoc оценки от популяционни ФК модели за участниците в проучвания Фаза III.

² t е дозовият интервал: 24 часа при пероралното приложение; 1 месец при първоначалните инжекции и 2 месеца при i.m. инжекциите на всеки 2 месеца на инжекционна суспензия с продължително освобождаване.

³ Стойностите на фармакокинетичните параметри за пероралния въвеждащ курс представят стационарното състояние.

⁴ Стойностите на C_{max} при първоначалната инжекция отразяват главно пероралното приложение, тъй като първоначалната инжекция се прилага в същия ден, когато и последната перорална доза; стойностите на AUC_(0-t) и C_T обаче отразяват първоначалната инжекция. При прилагане без въвеждащ перорален курс при инфектирани с HIV лица (n = 110), наблюдаваната средногеометрична стойност (5^{ти}, 95^{ти} процентил) на C_{max} за каботегравир (1 седмица след първоначалната инжекция) е 1,89 µg/ml (0,438; 5,69), а C_T е 1,43 µg/ml (0,403, 3,90).

⁵ Стойностите на фармакокинетичните параметри представят стационарното състояние.

Абсорбция

Инжекцията каботегравир показва ограничена от скоростта на абсорбция фармакокинетика, тъй като от глутеалния мускул каботегравир се абсорбира бавно в системното кръвообращение, водеща до продължително поддържане на плазмени концентрации. След единична интрамускулна доза 600 mg плазмената концентрация на каботегравир е откриваема на първия ден, като медианата на концентрацията на каботегравир 4 часа след прилагане на дозата е 0,290 µg/ml, което е над *in-vitro* PA-IC₉₀ 0,166 µg/ml, и достига максималната плазмена концентрация с медиана на T_{max} 7 дни. Таргетните концентрации се постигат след първоначалната интрамускулна (i.m.) инжекция (вж. Таблица 9). След приложение на една инжекция каботегравир се открива в плазмата до 52 седмици или по-дълго.

Разпределение

Каботегравир се свързва във висока степен (приблизително > 99%) с човешки плазмени протеини според данни *in vitro*. След перорално приложение на таблетки средният привиден обем на разпределение (V_Z/F) в плазмата е 12,3 l. При хора оценката на V_c/F на каботегравир в плазмата е 5,27 l, а V_p/F е 2,43 l. Тези оценки на обемите, заедно с допускането за висока бионаличност, предполагат някакво разпределение на каботегравир в извънклетъчното пространство.

След единична i.m. инжекция на 600 mg каботегравир той се открива в женските и мъжките полови пътища, както е установено в проучване при здрави участници (n=15). Медианата на концентрациите на каботегравир на Ден 3 (най-ранната проба за ФК определяне в тъканите) е 0,49 µg/ml в цервикална тъкан, 0,29 µg/ml в цервиковагинална течност, 0,37 µg/ml във вагинална тъкан, 0,32 µg/ml в ректална тъкан и 0,69 µg/mL в ректална течност, като всички те са над *in vitro* PA-IC₉₀.

In vitro, каботегравир не е субстрат на полипептидите, транспортери на органични аниони (organic anion transporting polypeptide – OATP), OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3 или на транспортера на органични катиони (OCT1).

Биотрансформация

Каботегравир се метаболизира главно чрез UGT1A1 с малко участие на UGT1A9. Каботегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата, представляващо > 90% от общото количество радиоактивен въглерод в плазмата. След перорално приложение при хора каботегравир се елиминира главно чрез метаболизъм; бъбречното елиминиране на непроменен каботегравир е ниско (< 1% от дозата). Четиридесет и седем процента от общата перорална доза се екскретира като непроменен каботегравир във фецеса. Не е известно дали това количество изцяло или отчасти представлява неабсорбиран лекарствен продукт или е резултат на билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който по-нататък може да се разгражда до изходното съединение в чревния лумен. Установено е наличие на каботегравир в проби от жлъчка в дванадесетопръстника. В някои, но не във всички, проби от дуоденална жлъчка, е установено наличие и на глюкуронида. Двадесет и седем процента от общата перорална доза се екскретира в урината, предимно под формата на глюкуронид (75% от радиоактивността в урината, 20% от общата доза).

Каботегравир не е клиничнозначим инхибитор на следните ензими и транспортери: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 и UGT2B17, P-gp, BCRP, експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, транспортера за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) 1, MATE 2-K, протеина за мултилекарствена резистентност (MRP) 2 и MRP4.

Елиминиране

Средният привиден терминален полуживот на каботегравир е ограничен от скоростта на абсорбция и се оценява на 5,6 до 11,5 седмици след i.m. инжекция на единична доза. Значително по-дългият привиден полуживот в сравнение с пероралната лекарствена форма отразява елиминирането от мястото на инжектиране в системното кръвообращение. Установеният CL/F е 0,151 l/h.

Линейност/нелинейност

Плазмената експозиция на каботегравир се повишава пропорционално или малко по-малко от пропорционално на дозата след еднократно и многократно i.m. инжектиране на дози, вариращи от 100 до 800 mg.

Полиморфизъм

При метаанализ на изпитвания при здрави и инфектирани с HIV участници инфектираните с HIV участници с UGT1A1 генотипи, обуславящи слаб метаболизъм на каботегравир, AUC, C_{max} и St на каботегравир в стационарно състояние след дългодействаща инжекция са средно 1,2 пъти по-високи в сравнение с участниците с генотипи, свързани с нормален метаболизъм посредством UGT1A1. Тези разлики не се смятат за клинично значими. Не е необходима корекция на дозата при лица с полиморфизми на UGT1A1.

Специални популации

Пол

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клиничнозначим ефект на пола върху експозицията на каботегравир. В проучването HPTN 083 не са установени клиничнозначими разлики в плазмените концентрации на каботегравир в зависимост от пола, включително при циссексуални мъже и транссексуални жени със или без терапия с женски полови хормони. Не е необходима корекция на дозата въз основа на пола.

Раса

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клиничнозначим ефект на расата върху експозицията на каботегравир, следователно не е необходима корекция на дозата въз основа на расата.

Индекс на телесната маса (ИТМ)

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клиничнозначим ефект на ИТМ върху експозицията на каботегравир, следователно не е необходима корекция на дозата въз основа на ИТМ.

Юноши

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клиничнозначими разлики в експозицията между инфектирани с HIV-1 лица в юношеска възраст и инфектирани и неинфектирани с HIV-1 възрастни участници в програмата за разработване на каботегравир, следователно не е необходима корекция на дозата за лица в юношеска възраст с тегло ≥ 35 kg.

Таблица 10 Прогнозирани фармакокинетични параметри след перорално приложение на каботегравир веднъж дневно и интрамускулно приложение на първоначални инжекции и последващи инжекции на всеки 2 месеца при участници в юношеска възраст от 12 до по-малко от 18 години (≥ 35 kg)

Фаза на прилагане	Схема на прилагане	Средногеометрична стойност (5 ^{-ти} , 95 ^{-ти} процентил) ¹		
		AUC _(0-τ) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{τ} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Перорален въвеждащ курс ³ (незадължителен)	30 mg веднъж дневно	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Първоначална инжекция ⁴	600 mg i.m. начална доза	2 123 (881; 4 938)	11,2 (5,63; 21,5)	1,84 (0,64; 4,52)
Инжекция на всеки 2 месеца ⁵	600 mg i.m. на всеки 2 месеца	4 871 (2 827; 8 232)	7,23 (3,76; 14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

¹ Стойностите на фармакокинетичните (ФК) параметри се базират на популационни ФК моделни симулации на виртуална инфектирана с HIV-1 популация в юношеска възраст с телесно тегло 35 – 165 kg.

² τ е дозовият интервал: 24 часа при пероралното приложение; 1 месец при първоначалните инжекции и 2 месеца при i.m. инжекциите на всеки 2 месеца на инжекционна суспензия с продължително освобождаване.

³ Стойностите на фармакокинетичните параметри за пероралния въвеждащ курс представят стационарното състояние.

⁴ Стойностите на C_{max} при първоначалната инжекция отразяват главно пероралното приложение, тъй като първоначалната инжекция се прилага в същия ден, когато и последната перорална доза; стойностите на AUC_(0- τ) и C _{τ} обаче отразяват първоначалната инжекция.

⁵ Стойностите на фармакокинетичните параметри представят стационарното състояние.

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на каботегравир не открива клиничнозначим ефект на възрастта върху експозицията на каботегравир. Фармакокинетичните данни за каботегравир при лица на възраст > 65 години са ограничени.

Бъбречно увреждане

Не са установени клинично важни фармакокинетични разлики между хора с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min, не на диализа) и съответстващи им здрави хора. Не е необходима корекция на дозата за лица с лека до тежка степен на бъбречно увреждане (които не са на диализа). Каботегравир не е проучван при лица на диализа.

Чернодробно увреждане

Не са установени клинично важни фармакокинетични разлики между хора с умерена степен на чернодробно увреждане и съответстващи им здрави хора. Не е необходима корекция на дозата за лица с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Ефектът на тежка степен на чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh) върху фармакокинетиката на каботегравир не е проучван.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Каботегравир не е мутагенен или кластогенен при тестове *in vitro* при бактерии и в култивирани клетки от бозайници и при микронуклеарни тестове *in vivo* при гризачи. Каботегравир не е канцерогенен при дългосрочни проучвания при мишки и плъхове.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Не е установен ефект върху фертилитета при мъжки или женски плъхове, третирани с каботегравир при перорални дози до 1 000 mg/kg/ден (> 20 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза (maximum recommended human dose – MRHD) 30 mg/ден перорално).

В едно проучване за ембрио-феталното развитие няма нежелани резултати по отношение на развитието след перорално приложение на каботегравир при бременни зайци до токсична за майката доза 2 000 mg/kg/ден (0,66 пъти експозицията при хора при пероралната MRHD) или при бременни плъхове при дози до 1 000 mg/kg/ден (> 30 пъти експозицията при хора при пероралната MRHD). При плъхове при перорална доза 1 000 mg/kg/ден са наблюдавани промени в растежа на плода (понижено телесно тегло). Проучвания при бременни плъхове показват, че каботегравир преминава през плацентата и може да бъде открит във феталните тъкани.

В проучвания за пре- и постнаталното развитие при плъхове каботегравир възпроизводимо предизвиква закъснение в започването на раждането и увеличение на броя на мъртворажданията и неонаталната смъртност при перорална доза 1 000 mg/kg/ден (> 30 пъти експозицията при хора при пероралната MRHD). По-ниска доза 5 mg/kg/ден (приблизително 10 пъти експозицията при хора при пероралната MRHD) каботегравир не се свързва със закъснение в започването на раждането или неонатална смъртност. В проучвания при зайци и плъхове няма ефект върху преживяемостта при раждане чрез цезарово сечение. Като се има предвид съотношението на експозицията, значението за хората не е известно.

Токсичност при многократно прилагане

Ефектът на продължително ежедневно приложение на високи дози каботегравир е оценен в проучвания за токсичност при многократно перорално прилагане при плъхове (26 седмици) и маймуни (39 седмици). Няма свързани с лекарството нежелани реакции при плъховете или

маймуните при перорално приложение на каботегравир в дози съответно до 1 000 mg/kg/ден или 500 mg/kg/ден.

В 14-дневно и 28-дневно проучване за токсичност при маймуни са наблюдавани стомашно-чревни ефекти (загуба на телесно тегло, повръщане, кашави/воднисти изпражнения и умерена до тежка дехидратация), които са резултат от локалното приложение на лекарствения продукт (перорално), а не от системна токсичност.

В едно 3-месечно проучване при плъхове, в което каботегравир е прилаган като ежемесечна подкожна (s.c.) инжекция (до 100 mg/kg/доза), ежемесечна i.m. инжекция (до 75 mg/kg/доза) или ежеседмична s.c. инжекция (100 mg/kg/доза), не са установени нежелани реакции, нито прояви на токсичност с нови таргетни органи (при експозиции > 49 пъти експозицията при хора при MRHD 600 mg i.m.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Полисорбат 20 (E432)
Макрогол (E1521)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Срок на годност на суспензията в спринцовка

Установена е химична и физична стабилност до 2 часа при 25 °C преди употреба. Инжекцията трябва да се приложи възможно най-скоро след изтегляне на суспензията в спринцовка, но може да се съхранява до 2 часа. Ако минат повече от 2 часа, лекарственият продукт, спринцовката и иглата трябва да се изхвърлят. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да не се замразява.

Суспензия в спринцовка

Да не се съхранява над 25 °C (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение

Кафяв флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и сива алуминиева обкатка с оранжево пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 3 ml.

Опаковки по 1 флакон и по 25 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Хванете флакона здраво и го разклатете енергично за 10 секунди. Обърнете флакона с дъното нагоре и проверете дали ресуспендирането е пълно. Суспензията трябва да изглежда хомогенна. Ако не е хомогенна, отново разклатете флакона. Нормално е да се виждат малки въздушни мехурчета.

Пълни указания за употреба и работа с инжекциите Apretude са предоставени в листовката в опаковката (вж. Указания за употреба).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Apretude 30 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа каботегравир натрий, еквивалентен на 30 mg каботегравир (cabotegravir).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 155 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели овални филмирани таблетки (приблизително 8,0 mm на 14,3 mm), с вдлъбнато релефно означение „SV CTV“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Apretude е показан, в комбинация с по-безопасни сексуални практики, за предекспозиционна профилактика (pre-exposure prophylaxis – PrEP) за намаляване на риска от придобиване по полов път на HIV-1 инфекция при високорискови възрастни и лица в юношеска възраст с телесно тегло не по-малко от 35 kg (вж. точка 4.2 и точка 4.4). Таблетките Apretude могат да се използват като:

- перорален въвеждащ курс за оценка на поносимостта на Apretude преди приложение на дългодействаща инжекция cabotegravir.
- перорална PrEP за лица, които ще пропуснат планирано приложение на инжекция каботегравир.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Apretude трябва да се предписва от медицински специалист с опит в управлението на PrEP срещу HIV.

На лицата трябва да се извършва изследване за HIV-1 преди започване на употребата на каботегравир (вж. точка 4.3). Трябва резултатите и от изследване посредством комбиниран тест за антиген и антитела, и от изследване за откриване на РНК на HIV, да са отрицателни. Препоръчва се предписващите лекари да правят и двете изследвания, дори и ако резултатът от изследването за откриване на РНК на HIV ще бъде получен след пероралното приложение. Ако

е невъзможно да се приложи стратегията за комбинирано изследване с двата теста, изследването трябва да се извършва съгласно местните указания.

Преди започване на употребата на Apretude трябва внимателно да бъдат подбрани само лица, които са съгласни с необходимата схема на прилагане, и да бъдат консултирани относно значението на спазването на графика на посещенията за прилагане за намаляване на риска от заразяване с HIV-1.

Медицинският специалист и лицата може да решат да използват таблетки каботегравир като перорален въвеждащ курс преди започване на инжекциите Apretude, за да проверят поносимостта (вж. Таблица 1), или може да започнат направо инжекции Apretude (вж. кратката характеристика на инжекционната форма на Apretude).

Дозировка

Перорален въвеждащ курс

Когато се използват за перорален въвеждащ курс, таблетките каботегравир трябва да се приемат в продължение на приблизително един месец (най-малко 28 дена), за да се оцени поносимостта към каботегравир (вж. точка 4.4). Трябва да се приема една таблетка Apretude 30 mg веднъж дневно, със или без храна.

Таблица 1 Препоръчителна схема на прилагане

	Перорален въвеждащ курс
Лекарствен продукт	През целия месец 1
Apretude	30 mg веднъж на ден

Перорален прием за заместване на пропуснати инжекции каботегравир

Ако отлагане с повече от 7 дена след датата за инжекция по график е неизбежно, за заместване на едно посещение за инжекция по график може да се използват таблетки Apretude 30 mg веднъж дневно. Първата перорална доза трябва да бъде приета два месеца (± 7 дена) след последната инжекция каботегравир. За перорална PrEP с продължителност над два месеца се препоръчва алтернативна схема на PrEP.

Инжекционното приложение трябва да се възобнови в деня на приключване на пероралното приложение или до 3 дена след това (вж. кратката характеристика на инжекционната форма на Apretude).

Пропуснати дози

Ако е пропусната доза Apretude таблетки, пропуснатата доза трябва да се приеме възможно най-скоро, при условие че приемът на следващата доза съгласно графика е след повече от 12 часа. Ако времето за прием на следващата по график е след не повече от 12 часа, пропуснатата доза не трябва да се приема, а приемът трябва да продължи съгласно графика на прилагане.

Повръщане

Ако лицето повърне до 4 часа след прием на таблетка Apretude, трябва да приеме още една таблетка Apretude. Ако лицето повърне повече от 4 часа след приема на Apretude таблетки, не е нужно да приема допълнителна таблетка до следващата редовна доза съгласно графика.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при лица в старческа възраст. Има ограничени данни от употребата на каботегравир при лица на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при лица с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Каботегравир не е проучван при хора с тежка степен на чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh, [вж. точка 5.2]).

Ако се прилага при лица с тежка степен на чернодробно увреждане, каботегравир трябва да се използва с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при лица с лека до тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL <30 ml/min, които не са на диализа [вж. точка 5.2]). Каботегравир не е проучван при хора с терминален стадий на бъбречна недостатъчност, които са на бъбречнозаместителна терапия. Тъй като над 99% от каботегравир се свързва с плазмените протеини, не се очаква диализата да промени експозицията на каботегравир. Ако се прилага при лица на бъбречнозаместителна терапия, каботегравир трябва да се използва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на каботегравир при деца и юноши с телесно тегло под 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лица с неизвестен статус по отношение на HIV-1 или HIV-1-позитивни (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстваща употреба с рифампицин, рифапентин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин или фенобарбитал (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Цялостна стратегия за превенция на заразяване с HIV-1

Apretude може невинаги да е ефективен за предотвратяване на HIV-1 инфекция (вж. точка 5.1). Концентрации на каботегравир, свързани със значителна антивирусна активност (> 4x PA-IC₉₀, вж. точка 5.2; PA-IC, Protein Adjusted-Inhibitory Concentration – потискаща концентрация, коригирана спрямо свързването с плазмените протеини), се постигат и поддържат часове след започването на пероралния въвеждащ курс. Точното време, след което се постига максимална защита срещу заразяване с HIV-1 след започване на прилагането на Apretude за PrEP срещу HIV-1, не е известно.

Apretude трябва да се използва за PrEP като част от цялостна стратегия за превенция на заразяване с HIV-1, включваща използване на други мерки за превенция на HIV-1 (напр. познаване на статуса по отношение на HIV-1, редовно изследване за други инфекции, предавани по полов път, използване на презервативи).

Apretude трябва да се използва за намаляване на риска от придобиване на HIV-1 само при лица, които са потвърдено HIV-отрицателни (вж. точка 4.3). Трябва често отново да се потвърждава, че лицата са HIV-отрицателни. Трябва резултатите и от изследване посредством комбиниран тест за антиген и антитела, и от изследване за откриване на РНК на HIV, да са отрицателни. Препоръчва се предписващите лекари да правят и двете изследвания, дори и ако резултатът от изследването за откриване на РНК на HIV ще бъде получен след пероралното приложение. Ако

е невъзможно да се приложи стратегията за комбинирано изследване с двата теста, изследването трябва да се извършва съгласно местните ръководства, докато се прилага Apretude.

При наличие на клинични симптоми, съответстващи на остра вирусна инфекция, и предполагаема скорошна (преди < 1 месец) експозиция на HIV-1 статусът по отношение на HIV-1 трябва да се препотвърди.

Възможен риск от резистентност

Съществува потенциален риск от развитие на резистентност към каботегравир, ако лицето бъде заразено с HIV-1 преди да започне употребата или докато използва каботегравир, или след прекратяване употребата на каботегравир. За свеждане на този риск до минимум е необходимо често да се потвърждава, че лицето все още е HIV-1-отрицателно. Трябва резултатите и от изследване посредством комбиниран тест за антиген и антитела, и от изследване за откриване на РНК на HIV, да са отрицателни. Препоръчва се предписващите лекари да правят и двете изследвания, дори и ако резултатът от изследването за откриване на РНК на HIV ще бъде получен след пероралното приложение. Ако е невъзможно да се приложи стратегията за комбинирано изследване с двата теста, изследването трябва да се извършва съгласно местните ръководства.

Лицата, диагностицирани с HIV-1, трябва незабавно да започнат антиретровирусна терапия (АРТ).

Apretude самостоятелно не представлява пълна схема за лечение на HIV-1 и при някои лица с неоткрита HIV-1 инфекция, на които е прилаган само Apretude, са се появили мутации в HIV-1, обуславящи резистентност.

За лицата, при които рискът от заразяване с HIV продължава да е налице след прекратяване на употребата на каботегравир, трябва да се обмислят алтернативни форми на PrEP и приложението им да започне не по-късно от 2 месеца след последната инжекция каботегравир.

Значение на придържането към лекарствения режим

Трябва лицата периодично да бъдат съветвани да спазват точно препоръчаната схема на прилагане на перорален въвеждащ курс, за да се намали рискът от заразяване с HIV-1 и вероятността за развитие на резистентност.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност са съобщавани във връзка с инхибитори на интегразата, включително с каботегравир. Тези реакции се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога с органна дисфункция, включително чернодробно увреждане. Употребата на Apretude и другите подозирани лекарствени продукти трябва незабавно да се преустанови, ако се появят признаци или симптоми на свръхчувствителност (включително тежък обрив или обрив, придружен от повишена температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, орални лезии, конюнктивит, оток на лицето, хепатит, еозинофилия или ангиоедем; изброяването не е изчерпателно). Трябва да се следи клиничното състояние, включително стойностите на чернодробните аминотрансфери, и да се започне подходяща терапия (вж. точки 4.2 и 4.8).

Хепатотоксичност

Хепатотоксичност е съобщавана при ограничен брой лица със или без известно предварително налично чернодробно заболяване, получаващи каботегравир (вж. точка 4.8). При клинични

проучвания е прилаган въвеждащ перорален курс с каботегравир, за да спомогне за установяването на лица, при които може да има риск от хепатотоксичност.

Препоръчва се клинично и лабораторно проследяване и употребата на таблетките Apretude трябва да се преустанови, ако се потвърди хепатотоксичност, а лицата трябва да бъдат третирани както е клинично показано.

Юноши

При каботегравир са съобщавани суицидни мисли и опит за самоубийство, особено при лица с предварително налично психично заболяване (вж. точка 4.8). Въпреки, че клиничните проучвания не показват повишена заболяемост от психични заболявания при участниците в юношеска възраст в сравнение с възрастните, с оглед на уязвимостта на популацията в юношеска възраст, лицата в тази възраст трябва да бъдат консултирани преди да им бъде предписан и периодично, докато получават Apretude, и да бъдат третирани, както е клинично показано.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при предписване на таблетките Apretude с лекарствени продукти, които може да намалят неговата експозиция (вж. точка 4.5).

Препоръчително е антиацидните средства, съдържащи многовалентни катиони, да се приемат най-малко 2 часа преди или най-малко 4 часа след приема на Apretude таблетки (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Лица с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на каботегравир

Каботегравир се метаболизира предимно посредством уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (uridine diphosphate glucuronosyl transferase – UGT) 1A1 и в по-малка степен посредством UGT1A9. Очаква се лекарствени продукти, които са силни индуктори на UGT1A1 или UGT1A9, да понижат плазмените концентрации на каботегравир, което води до липса на ефикасност (вж. точка 4.3 и таблица 2 по-долу). При бавни метаболитори по отношение на UGT1A1, представляващи максималното клинично инхибиране на UGT1A1, средните стойности на AUC, C_{max} и C_t на перорално приложен каботегравир са повишени до 1,5 пъти (вж. точка 5.2). Не се препоръчват корекции на дозата на Apretude в присъствието на инхибитори на UGT1A1.

Каботегравир е субстрат на P-гликопротеин (P-gp) и BCRP (breast cancer resistance protein, протеин на резистентност на рака на гърдата), но поради високия му пермеабилитет не се очаква промяна в абсорбцията при съпътстваща употреба с инхибитори на P-gp или BCRP.

Ефект на каботегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

In vivo каботегравир няма ефект върху субстрата на цитохром P450 (CYP) 3A4 мидазолам, използван като сонда за взаимодействия. *In vitro* каботегравир не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro каботегравир инхибира транспортерите на органични аниони (organic anion transporters – OAT) OAT1 (IC₅₀=0,81 μmol/l) и OAT3 (IC₅₀=0,41 μmol/l). Каботегравир може да повиши AUC на субстратите на OAT1/3 с до приблизително 80%, затова се препоръчва повишено внимание, когато се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, които са субстрати на OAT1/3 и имат нисък терапевтичен индекс (напр. метотрексат).

Въз основа на профила на взаимодействия *in vitro* и клинични лекарствени взаимодействия не се очаква каботегравир да променя концентрациите на други антиретровирусни лекарствени продукти, включително протеазни инхибитори, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, интегразни инхибитори, инхибитори на навлизането и ибализумаб.

Данните за лекарствени взаимодействия, представени в Таблица 2, са получени от проучвания с каботегравир за перорално приложение (повишаването е означено с “↑”, понижаването – с “↓”, липсата на промяна – с “↔”, площта под кривата на концентрацията във времето – с “AUC”, максималната достигната концентрация – с “C_{max}”, концентрацията в края на дозовия интервал – с “C_t”).

Таблица 2 Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средногеометрична промяна (%)	Препоръки относно съпътстващо приложение
<i>Антивирусни лекарствени продукти срещу HIV-1</i>		
Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: Етравирин	Каботегравир ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Етравирин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир. Не е необходима корекция на дозата Apretude таблетки.
Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: Рилпивирин	Каботегравир ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Рилпивирин ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Рилпивирин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир; каботегравир не променя значително плазмената концентрация на рилпивирин. Не е необходима корекция на дозата Apretude или рилпивирин при съпътстваща употреба.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Каботегравир ↓	Индукторите на метаболизма може значително да понижат плазмената концентрация на каботегравир. Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<i>Антиациди</i>		
Антиациди (напр. магнезий, алуминий или калций)	Каботегравир ↓	Едновременното приложение на антиацидни добавки има потенциала да понижава абсорбцията на перорално приложен каботегравир и не е проучвано. Препоръчва се антиацидни продукти, съдържащи многовалентни катиони, да се приемат най-малко 2 часа преди или най-малко 4 часа след пероралния прием на Apretude (вж. точка 4.4)

<i>Антимикобактериални средства</i>		
Рифампицин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Рифампицин значително понижава плазмената концентрация на каботегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект. Препоръки за дозировка при съпътстващо приложение на Apretude с рифампицин не са определени и съпътстващо приложение на Apretude с рифампицин е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифапентин	Каботегравир ↓	Рифапентин може значително да понижи плазмената концентрация на каботегравир. Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Рифабутин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Рифабутин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир. Не е необходима корекция на дозата.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинилестрадиол (ЕЕ) и Левоноргестрел (LNG)	ЕЕ ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	Каботегравир не променя съществено плазмените концентрации на етинилестрадиол и левоноргестрел в клинично значима степен. Не е необходима корекция на дозата перорални контрацептиви при съпътстващо приложение с таблетки Apretude.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Ако жена планира бременност, трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от започване/продължаване на PrEP с Apretude.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на каботегравир при бременни жени. Ефектът на каботегравир върху бременността не е известен.

Каботегравир не е показал тератогенност при проучване при бременни плъхове и зайци, но експозиции, по-високи от терапевтичната доза, показват репродуктивна токсичност при животни (вж. точка 5.3). Относителността към бременността при хора не е известна.

Таблетките Apretude не се препоръчват по време на бременност, освен ако очакваната полза оправдава възможния риск за плода.

Кърмене

Въз основа на данни при животни се очаква каботегравир да се секретира в кърмата при хора, макар и това да не е потвърдено при хора.

Препоръчва се жените да кърмят само ако очакваната полза оправдава възможния риск за кърмачето.

Фертилитет

Няма данни относно ефектите на каботегравир върху фертилитета при мъже или жени. Проучванията при животни не показват ефекти на каботегравир върху фертилитета при мъжки или женски животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лицата трябва да бъдат информирани, че по време на употреба на таблетките Apretude са съобщавани замаяност, сънливост и умора. При преценка на индивидуалната способност за шофиране и работа с машини трябва да се вземат предвид индивидуалното клинично състояние и профилът на нежеланите реакции на таблетките Apretude.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването НРТN 083 са: главоболие (17%) и диария (14%).

Най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването НРТN 084 са: главоболие (23%) и повишена трансaminaза (19%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции към каботегравир са установени от клиничните проучвания фаза III НРТN 083 и НРТN 084 и постмаркетингови данни. В НРТN 083 медианата на времето на употреба на заслепен продукт в проучването е 65 седмици и 2 дена (1 ден до 156 седмици и 1 ден) с обща експозиция на каботегравир 3231 човекогодина. В НРТN 084 медианата на времето на употреба на заслепен продукт в проучването е 64 седмици и 1 ден (1 ден до 153 седмици и 1 ден) с обща експозиция на каботегравир 2009 човекогодина.

Нежеланите реакции, установени за каботегравир при възрастни и лица в юношеска възраст, са изброени в Таблица 3 по системно-органен клас и честота. Честотите са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3 Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Системо-органен клас по MedDRA	Категория по честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност* ⁴
Психични нарушения	Чести	Необичайни сънища Безсъние Депресия Тревожност
	Нечести	Опит за самоубийство ⁴ ; Суицидни мисли ⁴ (особено при лица с предварително налично психично заболяване)

Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Сомнолентност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
	Чести	Гадене Болка в корема ¹ Флатуленция Повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив ²
	Нечести	Уртикария* ⁴ Ангиедем* ⁴
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия ³
	Чести	Умора Неразположение
Изследвания	Много чести	Повишена трансаминаза
	Нечести	Увеличено тегло Повишен билирубин в кръвта

¹Болка в корема включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: болка в горната част на корема и болка в корема.

²Обрив включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив.

³Пирексия включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: пирексия и усещане за горещина.

⁴Тази нежелана реакция е установена от постмаркетингови съобщения. Определената категория на честота се основава на броя лица, при които каботегравир е прилаган в рандомизирани клинични проучвания.

*Вижте точка 4.4

Описание на избрани нежелани реакции

Увеличено тегло

В проучването HPTN 083 медианата на увеличението на телесното тегло от изходната стойност при участниците, които са получавали каботегравир, е 1,2 kg (интерквартилен диапазон [Interquartile Range, IQR] -1,0; 3,5; n=1 623) на 41-вата седмица и 2,1 kg (IQR -0,9; 5,9 n=601) на 97-мата седмица; в групата на участниците на тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)/емтрицитабин (FTC) в същите времеви точки медианата на увеличението на телесното тегло от изходната стойност е съответно 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4, n=1 611) и 1,0 kg (IQR -1,9; 4,0 n=598).

В проучването HPTN 084 медианата на увеличението на телесното тегло от изходната стойност при участниците, които са получавали каботегравир, е 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0; n=1 151) на 41-вата седмица и 4,0 kg (IQR 0,0; 8,0 n=216) на 97-мата седмица; в групата на участниците на тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)/емтрицитабин (FTC) в същите времеви точки медианата на увеличението на телесното тегло от изходната стойност е съответно 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0, n=1 131) и 3,0 kg (IQR -1,0; 6,0 n=218).

Промени в лабораторните биохимични показатели

В проучванията HPTN 083 и HPTN 084 при сходна част от участниците в групите на каботегравир и на TDF/FTC са установени повишени чернодробни трансминази (АлАТ/АсАТ) и максималните увеличения след включване в проучването са предимно Степен 1 и 2. В HPTN 083 броят на участниците, при които максималното достигнато след включването им в проучването ниво на АлАТ е Степен 3 или 4, в групите на каботегравир спрямо този в групите на TDF/FTC е 40 (2%) спрямо 44 (2%), а за нивото на АсАТ Степен 3 или 4 броят в съответните групи е 68 (3%) спрямо 79 (3%). В HPTN 084 броят на участниците, при които максималното достигнато след включването им в проучването ниво на АлАТ е Степен 3 или 4, в групите на каботегравир спрямо този в групите на TDF/FTC е 12 (< 1%) спрямо 18 (1%), а за нивото на АсАТ Степен 3 или 4 броят в съответните групи е 15 (< 1%) спрямо 14 (< 1%).

И в групите на каботегравир, и в групите на TDF/FTC, при малко участници нежеланите реакции повишение на АсАТ или на АлАТ са довели до преустановяване на употребата на продукта в проучването. В HPTN 083 броят на участниците, преустановили употребата на продукта поради повишена АлАТ, в групите на каботегравир спрямо този в групите на TDF/FTC, е 29 (1%) спрямо 31 (1%), а преустановилите поради повишена АсАТ в съответните групи са 7 (< 1%) спрямо 8 (< 1%). В HPTN 084 броят на участниците, преустановили употребата на продукта поради повишена АлАТ в групите на каботегравир спрямо този в групите на TDF/FTC, е 12 (< 1%) спрямо 15 (< 1%) и няма преустановяване поради повишена АсАТ.

Юноши

Въз основа на данни от две открити многоцентрови клинични изпитвания при 64 неинфектирани с HIV участници в юношеска възраст, изложени на риск (на възраст под 18 години с телесно тегло ≥ 35 kg към момента на включване в изпитването), получаващи каботегравир, не са установени нови проблеми по отношение на безопасността при лицата в юношеска възраст в сравнение с профила на безопасност, установен при възрастните, получавали каботегравир за PrEP срещу HIV-1 в проучванията HPTN 083 и HPTN 084.

Въз основа на данни от анализа на Седмица 16 на проучването МОСНА при 23 инфектирани с HIV лица в юношеска възраст (на възраст не по-малко от 12 години с тегло ≥ 35 kg) на лечение с комбинирана антиретровирусна терапия не са установени нови съображения, свързани с безопасността, при лица в юношеска възраст при добавяне на перорален прием на каботегравир, последвано от инжекционен каботегравир (n=8), в сравнение с профила на безопасност, установен с каботегравир при възрастни (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране с Apretude. В случай на предозиране лицето трябва да се лекува поддържащо при подходящо наблюдение, както е необходимо.

Известно е, че каботегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини и поради това е малко вероятно диализата да помогне за отстраняване на лекарствения продукт от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, инхибитори на интегразата, АТС код: J05AJ04

Механизъм на действие

Каботегравир инхибира интегразата на HIV, като се свързва с активния център на интегразата и блокира етапа на трансфер на веригата от интеграцията на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), която е необходима за цикъла на репликация на HIV.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусна активност в клетъчни култури

Каботегравир проявява антивирусно действие срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1, като средните стойности на концентрацията на каботегравир, необходима за понижаване на вирусната репликация с 50 процента (EC₅₀), са 0,22 nmol/l в мононуклеарни клетки от периферна кръв (peripheral blood mononuclear cells – PBMC), 0,74 nmol/l в клетки 293T и 0,57 nmol/l в клетки MT-4. В клетъчна култура каботегравир проявява антивирусно действие срещу панел от 24 клинични изолата на HIV-1 (по три от всеки от клоновете A, B, C, D, E, F и G от група M, и 3 от група O) със стойности на EC₅₀ в диапазона от 0,02 nmol/l до 1,06 nmol/l за HIV-1. Стойностите на EC₅₀ на каботегравир срещу три клинични изолата на HIV-2 варират от 0,10 nmol/l до 0,14 nmol/l.

Антивирусна активност в комбинация с други лекарствени продукти

За никой лекарствен продукт с присъща анти-HIV активност не е установен антагонистичен ефект по отношение на антиретровирусното действие на каботегравир (*in vitro* оценки са извършени в комбинация с рилпивириин, ламивудин, тенофовир и емтрицитабин).

Резистентност in vitro

Изолиране от див тип HIV-1 и активност срещу резистентни щамове: вируси с > 10-кратно повишаване на EC₅₀ на каботегравир не са установени по време на 112-дневния пасаж на щам ПШВ. Следните мутации на интегразата (IN) са възникнали при пасаж на див тип HIV-1 (с полиморфизма T124A) в присъствието на каботегравир: Q146L (диапазон на кратност на промяната 1,3-4,6), S153Y (диапазон на кратност на промяната 2,8-8,4) и I162M (2,8-кратна промяна). Както е отбелязано по-горе, откриването на T124A е селекция на предварително съществуващ миноритарен вариант, който няма различна чувствителност към каботегравир. При пасажа на див тип HIV-1 NL-432 в присъствието на 6,4 nmol/l каботегравир до ден 56 не са селектирани замествания на аминокиселина в региона на интегразата.

Сред множествените мутанти най-висока кратност на промяната е установена при мутанти с Q148K или Q148R. E138K/Q148H води до 0,92-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир, но E138K/Q148R води до 12-кратно понижаване на чувствителността, а E138K/Q148K води до 81-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. G140C/Q148R и G140S/Q148R водят съответно до 22-кратно и 12-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. Докато N155H не променя чувствителността към каботегравир, N155H/Q148R води до 61-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. Други множествени мутанти, които водят до FC (fold-change – кратност на промяната) между 5 и 10, са: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) и E92Q/N155H (FC=5,3).

Резистентност in vivo

HPTN 083

В първичния анализ на проучването HPTN 083, са установени 13 инфекции, възникнали в групата на каботегравир и 39 възникнали в групата на тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)/емтрицитабин (FTC). В групата на каботегравир 5 от възникналите инфекции са в периода на инжекции каботегравир за PrEP, от които при 4 от участниците инжекциите са прилагани своевременно, а при един 1 инжекция е била приложена извън схемата. Пет от възникналите инфекции са настъпили ≥ 6 месеца след последната доза каботегравир за PrEP. Три от възникналите инфекции са настъпили по време на пероралния въвеждащ курс.

При първото посещение с HIV вирусен товар > 500 копия/ml е направен опит за генотипизиране и фенотипизиране на HIV. От 13-те възникнали инфекции в групата на каботегравир, при 4 участници е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI. От 4-те участници с резистентност към NRTI (включително 3 участници с резистентност към лекарства от повече от 1 клас) в групата на TDF/FTC, 3 са с M184V/I и един с K65R.

При никой от 5-те участници, заразени след продължително прекъсване на приложението на каботегравир, не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI. При единия от 5-те участници, който е бил със само 770 копия/ml HIV-1 РНК, не е било възможно да се определи нито генотипът, нито фенотипът. Фенотипът по отношение на интегразата не е могъл да бъде определен при един от останалите 4 участници. При останалите 3 участници чувствителността към всички INSTI е била запазена.

Трима участници са се заразили по време на пероралния въвеждащ курс, преди да започнат инжекциите каботегравир. При един от участниците, при който плазмената концентрация на каботегравир е била под границата на откриване, не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI, и вирусът е бил чувствителен към всички INSTI. При двама участници с откриваема плазмена концентрация на каботегравир е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI. При първия участник мутациите за резистентност към INSTI са E138E/K, G140G/S, Q148R и E157Q. Не е било възможно да се установи фенотипът по отношение на интегразата. При втория участник мутациите за резистентност към INSTI са E138A и Q148R. Този вирус е бил резистентен към каботегравир (кратност на промяната=5,92), но чувствителен към долутегравир (кратност на промяната=1,69).

Петима участници са придобили HIV-1, въпреки спазването на времето за инжекциите на каботегравир при 4 от участниците и една инжекция, приложена извън схемата при един от участниците. При двама участници вирусният товар е бил твърде нисък, поради което не е било възможно да се извърши анализ. При третия участник при първото посещение с вiremия (през Седмица 17) не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI, но 112 и 117 дена по-късно е бил с мутация R263K. Макар и 112 дена след седмица 17 да не е било възможно фенотипът да бъде определен, фенотипът на 117-тия ден показва, че този вирус е чувствителен както към каботегравир (кратност на промяната=2,32), така и към долутегравир (кратност на промяната=2,29). При четвъртия участник са били налице мутации G140A и Q148R, обуславящи резистентност към INSTI. Фенотипът е показал резистентност към каботегравир (кратност на промяната=13), но чувствителност към долутегравир (кратност на промяната=2,09). При петия участник не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI.

Освен 13-те възникнали инфекции, един друг участник е бил заразен с HIV-1 към момента на включването му в изпитването, като по това време при него не е имало мутации, обуславящи резистентност към INSTI, но 60 дена по-късно са открити мутациите E138K и Q148K, обуславящи резистентност към INSTI. Не е било възможно да се определи фенотипът.

След първичния анализ е проведено разширено ретроспективно вирусологично изследване, за да се определи по-добре моментът на заразяване с HIV. Като резултат от него, една от 13-те възникнали инфекции, при един участник, при който инжекциите каботегравир са били прилагани навреме, е определена като инфекция, която е била предварително налична.

HPTN 084

В първичния анализ на проучването HPTN 084 са установени 4 инфекции, възникнали в групата на каботегравир и 36 възникнали в групата на TDF/FTC.

В групата на каботегравир 2 от възникналите инфекции са в периода на инжекции; при 1 от участниците 3 инжекции каботегравир са били приложени със закъснение и 2-та участници не са спазвали стриктно пероралния курс на каботегравир.

Две инфекции са възникнали след последната доза перорално прилаган каботегравир; и 2-та участници не са спазвали стриктно пероралния курс на каботегравир. За единия участник първото посещение с положителен резултат от изследване за HIV е приблизително 11 седмици след включване в изпитването, а за другия – 57 седмици след включването.

При първото посещение с HIV вирусен товар > 500 копия/ml (първото посещение с вiremия) е направен опит за определяне на генотипа на HIV. Резултати от определянето на генотипа на HIV са налични за 3 от 4-те участници в групата на каботегравир. Не са установени мутации с голямо значение по отношение на резистентността към INSTI.

Резултати от определяне на генотипа на HIV са налични за 33 от 36-те възникнали инфекции в групата на TDF/FTC. При 1 участник има важна мутация, обуславяща резистентност към NNRTI (M184V); при този участник има резистентност и към NNRTI с мутацията K103N. При девет други участници е установена резистентност към NNRTI (при 7 има мутация K103N, самостоятелна или с E138A или R225H; при 1 има само K101E; при 1 има само E138K).

След първичния анализ е проведено разширено ретроспективно вирусологично изследване, за да се определи по-добре моментът на заразяване с HIV-1. Като резултат от него, 1 от 4-те възникнали HIV-1 инфекции при участниците, при които е прилаган каботегравир, е определена като инфекция, която е била предварително налична.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на каботегравир за PrEP е оценена в две рандомизирани (1:1) двойнослепи многоцентрови контролирани проучвания с две групи. Ефикасността на каботегравир е сравнена с ежедневен перорален прием на тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)/емтрицитабин (FTC).

Участниците, рандомизирани да получават каботегравир, са започнали с перорален въвеждащ курс с доза една таблетка каботегравир 30 mg дневно и плацебо, в продължение на до 5 седмици, последван от интрамускулни (i.m.) инжекции каботегравир (по една инжекция 600 mg на месец 1, месец 2 и на всеки 2 месеца след това) и таблетка плацебо всеки ден. Участниците, рандомизирани да приемат TDF/FTC, са започнали с перорален прием на TDF 300 mg/FTC 200 mg и плацебо в продължение на до 5 седмици, последвани от перорален прием на TDF 300 mg/FTC 200 mg дневно и инжекции (i.m.) плацебо (3 ml, 20% липидна инжекционна емулсия на месец 1, месец 2 и на всеки 2 месеца след това).

HPTN 083

В HPTN 083, което е проучване за неинфериорност, 4 566 циссексуални (cisgender) мъже и транссексуални жени, правещи секс с мъже, са рандомизирани 1:1 и са получавали или каботегравир (n=2 281), или TDF/FTC (n=2 285) като заслепени лекарствени продукти в проучването до Седмица 153.

Към момента на включването им в проучването медианата на възрастта на участниците е 26 години, 12% са транссексуални жени, 72% не са от бялата раса, 67% са на възраст < 30 години и < 1% са на възраст над 60 години.

Първичната крайна точка е честотата на възникнали HIV инфекции сред участниците, рандомизирани на перорален прием на каботегравир и инжекции каботегравир, в сравнение с перорален прием на TDF/FTC (коригирана за случаите на ранно спиране на употребата). Първичният анализ показва превъзходството на каботегравир спрямо TDF/FTC с понижение на риска за придобиване на HIV инфекция с 66%, коефициент на риск (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62); допълнително изследване е показало, че една от инфекциите в групата на каботегравир е била предварително налична и след отчитане на този факт понижението на риска за придобиване на инфекция в сравнение с TDF/FTC е с 69% (вж. Таблица 4).

Таблица 4 Първична крайна точка за ефикасност: Сравнение на честотата на възникнали HIV инфекции по време на рандомизираната фаза в HPTN 083 (модифицирана ITT популация, след разширеното ретроспективно вирусологично изследване)

	Каботегравир (N=2 278)	TDF/FTC (N=2 281)	P-стойност за превъзходство
Човекогодини	3 211	3 193	
Възникнали HIV-1 инфекции (честота на 100 човекогодини)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Коефициент на риск (95% CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹След първичния анализ е извършено разширено ретроспективно вирусологично изследване, за да се определи по-добре моментът на заразяване с HIV. Като резултат от него, една от 13-те възникнали инфекции в групата на каботегравир, е определена като инфекция, която е била предварително налична. Първоначалният коефициент на риска (95% CI), определен при първичния анализ, е 0,34 (0,18; 0,62).

Находките от всички подгрупови анализи са в съответствие с общия протективен ефект, с установена по-ниска честота на възникнали HIV-1 инфекции при участниците, рандомизирани в групата на каботегравир, в сравнение с участниците, рандомизирани в групата на TDF/FTC (вж. Таблица 5).

Таблица 5 Честота на възникнали HIV-1 инфекции по подгрупи в HPTN 083 (модифицирана ITT популация, след разширеното ретроспективно вирусологично изследване)

Подгрупа	Каботегравир честота на 100 човекогодини	Каботегравир човекогодини	TDF/FTC честота на 100 човеко- години	TDF/FTC човеко- години	HR (95% CI)
Възраст					
< 30 години	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 години	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08; 1,84)
Пол					
МСМ	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16; 0,64)
ТСЖ	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Раса (САЩ)					
Чернокожи	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Нечернокожи	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)

Регион					
САЩ	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07; 0,60)
Латинска Америка	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17; 1,35)
Азия	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Африка	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

МСМ= циссексуални мъже, които правят секс с мъже

ТСЖ = транссексуални жени, които правят секс с мъже

HPTN 084

В HPTN 084, което е проучване за доказване на превъзходство, 3 224 циссексуални жени са рандомизирани 1:1 и са получавали или каботегравир (n=1 614), или TDF/FTC (n=1 610) като заслепени лекарствени продукти в проучването до Седмица 153.

Към момента на включването им в проучването медианата на възрастта на участниците е 25 години, > 99% не са от бялата раса, > 99% са циссексуални жени и 49% са на възраст < 25 години, като максималната възраст е 45 години.

Първичната крайна точка е честотата на възникнали HIV инфекции сред участниците, рандомизирани на перорален прием на каботегравир и инжекции каботегравир, в сравнение с перорален прием на TDF/FTC (коригирана за случаите на ранно спиране на употребата). Първичният анализ показва превъзходството на каботегравир спрямо TDF/FTC с понижение на риска за придобиване на HIV инфекция с 88%, коефициент на риск (95% CI) 0,12 (0,05; 0,31); допълнително изследване е показало, че 1 от инфекциите в групата на каботегравир е била предварително налична и след отчитане на този факт понижението на риска за придобиване на HIV-1 инфекция в сравнение с TDF/FTC е с 90% (вж. Таблица 6).

Таблица 6 Първична крайна точка за ефикасност в HPTN 084: Сравнение на честотата на възникнали HIV инфекции по време на рандомизираната фаза (модифицирана ГТТ популация, след разширеното ретроспективно вирусологично изследване)

	Каботегравир (N=1 613)	TDF/FTC (N=1 610)	P-стойност за превъзходство
Човекогодини	1 960	1 946	
Възникнали HIV-1 инфекции (честота на 100 човекогодини)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Коефициент на риск (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p< 0,0001

¹След първичния анализ е проведено разширено ретроспективно вирусологично изследване, за да се определи по-добре моментът на заразяване с HIV-1. Като резултат от него, 1 от 4-те възникнали HIV-1 инфекции при участниците, получавали каботегравир, е определена като инфекция, която е била предварително налична. Първоначалният коефициент на риска с корекция за ранно спиране на употребата на продукта (95% CI), определен при първичния анализ, е 0,12 (0,05; 0,31).

Находките от предварително планираните подгрупови анализи са в съответствие с общия протективен ефект, с установена по-ниска честота на възникнали HIV-1 инфекции при участниците, рандомизирани в групата на каботегравир, в сравнение с участниците, рандомизирани в групата на TDF/FTC (вж. Таблица 7).

Таблица 7 Честота на възникнали HIV-1 инфекции по подгрупи в HPTN 084 (модифицирана ITT популация, след разширеното ретроспективно вирусологично изследване)

Подгрупа	Каботегравир честота на 100 човекогодина	Каботегравир човекогодина	TDF/FTC честота на 100 човекогодина	TDF/FTC човекогодина	HR (95% CI)
Възраст					
< 25 години	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 години	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02; 0,49)
ИТМ					
< 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)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Apretude таблетки при деца на възраст под 12 години за превенция на заразяване с HIV-1.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на каботегравир при здрави доброволци и при инфектирани с HIV е сходна, като абсорбцията, разпределението, метаболизмът и екскрецията са еднакви при всички популации. Фармакокинетичната вариабилност на каботегравир е умерена. В проучвания Фаза I при здрави лица интериндивидуалната CVb% на AUC, C_{max}, и C_τ варира от 26% до 34% в проучванията при здрави лица. Интраиндивидуалната вариабилност (CVw%) е по-малка от интериндивидуалната вариабилност.

Таблица 8 Фармакокинетични параметри при перорално приложение на каботегравир веднъж дневно при възрастни

Фаза на приложение	Дозов режим	Средногеометрична стойност (5 ^{ти} , 95 ^{ти} процентил) ¹		
		AUC _(0-τ) ² (μg•h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _τ (μg/ml)
Перорален въвеждащ курс ³	30 mg веднъж дневно	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11.9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹ Стойностите на фармакокинетичните (ФК) параметри се базират на индивидуални post hoc оценки от популационни ФК модели за участниците в проучвания Фаза III.

² τ е дозовият интервал: 24 часа при пероралното приложение.

³ Стойностите на фармакокинетичните параметри за пероралния въвеждащ курс представят стационарното състояние.

Абсорбция

Каботегравир се абсорбира бързо след перорално приложение, с медиана на T_{max} 3 часа след прием на дозата при таблетната форма. При приложение веднъж дневно фармакокинетично стационарно състояние се постига след 7 дена.

Каботегравир може да се приема със или без храна. Бионаличността на каботегравир не зависи от съдържанието на храната: богатата на мазнини храна повишава AUC_(0→∞) на каботегравир с 14% и повишава C_{max} с 14% в сравнение с прием на гладно. Тези повишения не са клинично значими.

Абсолютната бионаличност на каботегравир не е установена.

Разпределение

Каботегравир се свързва във висока степен (приблизително > 99%) с човешки плазмени протеини според данни *in vitro*. След перорално приложение на таблетки средният привиден обем на разпределение (V_z/F) в плазмата е 12,3 l. При хора оценката на V_c/F на каботегравир в плазмата е 5,27 l, а V_p/F е 2,43 l. Тези оценки на обемите, заедно с допускането за висока бионаличност, предполагат някакво разпределение на каботегравир в извънклетъчното пространство.

След еднократна *i.m.* инжекция на 600 mg каботегравир той се открива в женските и мъжките полови пътища, както е установено в проучване при здрави участници (n=15). Медианата на концентрациите на каботегравир на Ден 3 (най-ранната проба за ФК определяне в тъканите) е 0,49 $\mu\text{g/ml}$ в цервикална тъкан, 0,29 $\mu\text{g/ml}$ в цервиковагинална течност, 0,37 $\mu\text{g/ml}$ във вагинална тъкан, 0,32 $\mu\text{g/ml}$ в ректална тъкан и 0,69 $\mu\text{g/ml}$ в ректална течност, като всички те са над *in vitro* PA-IC₉₀.

In vitro, каботегравир не е субстрат на полипептидите, транспортери на органични аниони (organic anion transporting polypeptide – OATP), OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3 или на транспортера на органични катиони (OCT1).

Биотрансформация

Каботегравир се метаболизира главно чрез UGT1A1 с малко участие на UGT1A9. Каботегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата, представляващо > 90% от общото количество радиоактивен въглерод в плазмата. След перорално приложение при хора каботегравир се елиминира главно чрез метаболизъм; бъбречното елиминиране на непроменен каботегравир е ниско (< 1% от дозата). Четиридесет и седем процента от общата перорална доза се екскретира като непроменен каботегравир във фецеса. Не е известно дали това количество изцяло или отчасти представлява неабсорбиран лекарствен продукт или е резултат на билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който по-нататък може да се разгражда до изходното съединение в чревния лумен. Установено е наличие на каботегравир в проби от жлъчка в дванадесетопръстника. В някои, но не във всички, проби от дуоденална жлъчка, е установено наличие и на глюкуронида. Двадесет и седем процента от общата перорална доза се екскретира в урината, предимно под формата на глюкуронид (75% от радиоактивността в урината, 20% от общата доза).

Каботегравир не е клиничнозначим инхибитор на следните ензими и транспортери: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 и UGT2B17, P-gp, BCRP, експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, транспортера за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) 1, MATE 2-K, протеина за мултилекарствена резистентност (MRP) 2 и MRP4.

Елиминиране

Средният терминален полуживот на каботегравир е 41 часа, а привидният клирънс (CL/F) е 0,21 l на час.

Полиморфизъм

При метаанализ на изпитвания при здрави и инфектирани с HIV участници инфектираните с HIV участници с UGT1A1 генотипи, обуславящи слаб метаболизъм на каботегравир, AUC, C_{max} и St на каботегравир в стационарно състояние са средно 1,3 до 1,5 пъти по-високи в сравнение с участниците с генотипи, свързани с нормален метаболизъм посредством UGT1A1. Тези

разлики не се смятат за клинично значими. Не е необходима корекция на дозата при лица с полиморфизми на UGT1A1.

Специални популации

Пол

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клиничнозначим ефект на пола върху експозицията на каботегравир, затова не е необходима корекция на дозата въз основа на пола.

Раса

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клиничнозначим ефект на расата върху експозицията на каботегравир, следователно не е необходима корекция на дозата въз основа на расата.

Индекс на телесната маса (ИТМ)

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клиничнозначим ефект на ИТМ върху експозицията на каботегравир, следователно не е необходима корекция на дозата въз основа на ИТМ.

Юноши

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клиничнозначими разлики в експозицията между инфектирани с HIV-1 лица в юношеска възраст и инфектирани и неинфектирани с HIV-1 възрастни участници в програмата за разработване на каботегравир, следователно не е необходима корекция на дозата за лица в юношеска възраст с тегло ≥ 35 kg.

Таблица 9 Прогнозирани фармакокинетични параметри при перорално приложение на каботегравир веднъж дневно в юношеска възраст от 12 до по-малко от 18 години (≥ 35 kg)

Фаза на прилагане	Схема на прилагане	Средногеометрична стойност (5 ^{-ти} , 95 ^{-ти} процентил) ^a		
		AUC _(0-τ) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{τ} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Перорален въвеждащ курс ^b	30 mg веднъж дневно	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

^a Стойностите на фармакокинетичните (ФК) параметри се базират на популационни ФК моделни симулации на виртуална инфектирана с HIV-1 популация в юношеска възраст с телесно тегло 35 – 165 kg.

^b τ е дозовият интервал: 24 часа при пероралното приложение.

^b Стойностите на фармакокинетичните параметри за пероралния въвеждащ курс представят стационарното състояние.

Фармакокинетиката и препоръки за дозиране на каботегравир в педиатричната популация на възраст под 12 години или с телесно тегло под 35 kg не са установени.

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на каботегравир не открива клиничнозначим ефект на възрастта върху експозицията на каботегравир. Фармакокинетичните данни за каботегравир при лица на възраст > 65 години са ограничени.

Бъбречно увреждане

Не са установени клинично важни фармакокинетични разлики между хора с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min, не на диализа) и съответстващи им здрави хора. Не е необходима корекция на дозата за лица с лека до тежка степен на бъбречно увреждане (които не са на диализа). Каботегравир не е проучван при лица на диализа.

Чернодробно увреждане

Не са установени клинично важни фармакокинетични разлики между хора с умерена степен на чернодробно увреждане и съответстващи им здрави хора. Не е необходима корекция на дозата за лица с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Ефектът на тежка степен на чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh) върху фармакокинетиката на каботегравир не е проучван.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Каботегравир не е мутагенен или кластогенен при тестове *in vitro* при бактерии и в култивирани клетки от бозайници и при микронуклеарни тестове *in vivo* при гризачи. Каботегравир не е канцерогенен при дългосрочни проучвания при мишки и плъхове.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Не е установен ефект върху фертилитета при мъжки или женски плъхове, третирани с каботегравир при перорални дози до 1 000 mg/kg/ден (> 20 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза (maximum recommended human dose – MRHD) 30 mg/ден перорално).

В едно проучване за ембрио-феталното развитие няма нежелани резултати по отношение на развитието след перорално приложение на каботегравир при бременни зайци до токсична за майката доза 2 000 mg/kg/ден (0,66 пъти експозицията при хора при пероралната MRHD) или при бременни плъхове при дози до 1 000 mg/kg/ден (> 30 пъти експозицията при хора при пероралната MRHD). При плъхове при перорална доза 1 000 mg/kg/ден са наблюдавани промени в растежа на плода (понижено телесно тегло). Проучвания при бременни плъхове показват, че каботегравир преминава през плацентата и може да бъде открит във феталните тъкани.

В проучвания за пре- и постнаталното развитие при плъхове каботегравир възпроизводимо предизвиква закъснение в започването на раждането и увеличение на броя на мъртворажданията и неонаталната смъртност при перорална доза 1 000 mg/kg/ден (> 30 пъти експозицията при хора при пероралната MRHD). По-ниска доза 5 mg/kg/ден (приблизително 10 пъти експозицията при хора при пероралната MRHD) каботегравир не се свързва със закъснение в започването на раждането или неонатална смъртност. В проучвания при зайци и плъхове няма ефект върху преживяемостта при раждане чрез цезарово сечение. Като се има предвид съотношението на експозицията, значението за хората не е известно.

Токсичност при многократно прилагане

Ефектът на продължително ежедневно приложение на високи дози каботегравир е оценен в проучвания за токсичност при многократно перорално прилагане при плъхове (26 седмици) и маймуни (39 седмици). Няма свързани с лекарството нежелани реакции при плъховете или маймуните при перорално приложение на каботегравир в дози съответно до 1 000 mg/kg/ден или 500 mg/kg/ден.

В 14-дневно и 28-дневно проучване за токсичност при маймуни са наблюдавани стомашно-чревни ефекти (загуба на телесно тегло, повръщане, кашави/воднисти изпражнения и умерена до тежка дехидратация), които са резултат от локалното приложение на лекарствения продукт (перорално), а не от системна токсичност.

В едно 3-месечно проучване при плъхове, в което каботегравир е прилаган като ежемесечна подкожна (s.c.) инжекция (до 100 mg/kg/доза), ежемесечна i.m. инжекция (до 75 mg/kg/доза) или ежеседмична s.c. инжекция (100 mg/kg/доза), не са установени нежелани реакции, нито

прояви на токсичност с нови таргетни органи (при експозиции > 49 пъти експозицията при хора при MRHD 600 mg i.m.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Хипромелоза (E464)

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени със защитени от деца полипропиленови капачки с индукционно термозапечатано покритие с полиетиленова повърхност. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1760/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
Tortile
PR
43056
Италия

Филмирани таблетки

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на APRETUDE на пазара в държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали, включително средства за комуникация, начини на разпространение, както и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Като допълнение към рутинните дейности за свеждане на риска до минимум, обучителните материали имат за цел намаляване на рисковете от HIV сероконверсия, развитие на резистентност и лекарствени грешки, включително непридържане към лекарствения режим от страна на лицата, приемащи APRETUDE, чрез повишаване на информираността относно тези рискове и предоставяне на указания за предписващите лекари и лицата, изложени на риск.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която APRETUDE е пуснат на пазара, всички медицински специалисти и лица, изложени на риск, които се очаква да предписват и/или използват APRETUDE, имат достъп до/са получили следния комплект обучителни материали, състоящ се от:

- Ръководство за предписващите лекари
- Ръководство за лицата, изложени на риск
- Контролен списък за предписващите лекари
- Напомняща карта за лицата, изложени на риск

Основните послания на допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум за APRETUDE за предекспозиционна профилактика (PrEP) са изложени по-долу.

Ръководството за предписващите лекари трябва да съдържа следните елементи:

- Подробности относно употребата на APRETUDE за предекспозиционна профилактика като част от цялостна стратегия за превенция на заразяване с HIV-1, включваща прилагане на други мерки за превенция на HIV-1 (като напр. познаване на статуса по отношение на HIV-1, редовно изследване за други инфекции, предавани по полов път, използване на презервативи).
- Напомняне, че APRETUDE трябва да се използва за намаляване на риска от придобиване на HIV-1 само при лица, които са потвърдено HIV-отрицателни.
- Трябва при всяко посещение за поставяне на инжекция, докато се прилага APRETUDE за предекспозиционна профилактика, да се потвърждава отново, че лицата са HIV-отрицателни.
- При наличие на клинични симптоми, съответстващи на остра вирусна инфекция, и предполагаема скорошна (преди < 1 месец) експозиция на HIV-1 статусът по отношение на HIV-1 трябва да се препотвърди.
- Подробности относно възможния риск за развитие на резистентност към APRETUDE, ако лицето бъде заразено с HIV-1 преди да започне употребата или докато използва APRETUDE, или след прекратяване употребата на APRETUDE.
- Важността на започване на антиретровирусна терапия (АРТ) в случаите на придобиване на HIV-1 при лица, при които диагнозата HIV-1 се предполага или е потвърдена.

- APRETUDE не представлява пълноценна схема на АРТ за лечение срещу HIV-1 и при някои лица с неоткрита HIV-1 инфекция, на които е прилаган само APRETUDE, са се появили мутации в HIV, обуславящи резистентност.
- За лицата, при които рискът от заразяване с HIV продължава да е налице след преустановяване на инжекциите APRETUDE, да се обмислят алтернативни, недългодействащи форми на PrEP, като приложението им трябва да започне не по-късно от 2 месеца след последната инжекция APRETUDE.
- Важността на това лицата, изложени на риск, периодично да бъдат съветвани да спазват стриктно препоръчаната схема на прилагане на APRETUDE/графика на посещенията, за намаляване на риска от придобиване на HIV-1 и възможното развитие на резистентност.

Контролният списък за предписващите лекари трябва да съдържа напомниия за оценки и консултации, които трябва да се извършват при първоначалното и следващите посещения, включително:

- Изследване при всяко посещение за инжекция, за да се потвърди отново, че лицето все още е HIV-1- отрицателно, за да се сведе до минимум рискът за развитие на резистентност към APRETUDE.
- При наличие на клинични симптоми, съответстващи на остра вирусна инфекция, и предполагаема скорозна (преди < 1 месец) експозиция на HIV-1, да се препотвърждава статусът по отношение на HIV-1.
- Да се започне антиретровирусна терапия (АРТ) в случаите на придобиване на HIV-1 при лица, при които диагнозата HIV-1 се предполага или е потвърдена.
- Да се обяснява и повтаря отново важността на спазването на препоръчаната схема на прилагане на APRETUDE/графика на посещенията за намаляване на риска от придобиване на HIV-1 и възможното развитие на резистентност.
- Да се обобщи и повтори, че APRETUDE за предекспозиционна профилактика е част от цялостна стратегия за превенция на заразяване с HIV-1, включваща прилагане на други мерки за превенция на HIV-1 (като напр. познаване на статуса по отношение на HIV-1, редовно изследване за други инфекции, предавани по полов път, използване на презервативи).
- За лицата, при които рискът от заразяване с HIV продължава да е налице след преустановяване на инжекциите APRETUDE, да се обмислят алтернативни, недългодействащи форми на PrEP, като приложението им трябва да започне не по-късно от 2 месеца след последната инжекция APRETUDE.

Ръководството за лицата, изложени на риск, трябва да съдържа следните елементи:

Важна информация, която лицата, изложени на риск, трябва да знаят преди употребата, по време на употребата и след спиране на употребата на APRETUDE, включително:

- Изискването APRETUDE за предекспозиционна профилактика да е част от цялостна стратегия за превенция на заразяване с HIV-1, включваща прилагане на други мерки за превенция на HIV-1 (като напр. познаване на статуса по отношение на HIV-1, редовно изследване за други инфекции, предавани по полов път, използване на презервативи).
- Напомняне, че APRETUDE трябва да се използва за намаляване на риска от придобиване на HIV-1 само при лица, които са потвърдено HIV-отрицателни.
- При всяко посещение за инжекция, докато използват APRETUDE за предекспозиционна профилактика, трябва отново да се потвърждава, че лицата са HIV-отрицателни.
- Важността да информират лекаря, ако се предполага скорозна (преди < 1 месец) експозиция на HIV-1.
- APRETUDE самостоятелно не представлява пълноценна схема за лечение на HIV-1.

- Трябва да се осигури стриктно спазване на схемата на прилагане/графика за посещенията, за да се намали рискът от придобиване на HIV-1 и възможността за развитие на резистентност.
- Обмисляне на алтернативни, недългодействащи форми на PrEP след спиране на употребата на APRETUDE, ако лицата продължават да са изложени на риск от заразяване с HIV.

Напомнящата карта за лицата, изложени на риск, трябва да съдържа следните елементи:

- Датата за следващото посещение на лицето за инжекция APRETUDE.
- Напомняне за важността на стриктното спазване на дозовия режим/графика на посещенията за намаляване на риска за придобиване на HIV-1 и възможността за развитие на резистентност.
- Напомняне, че предекспозиционната профилактика с APRETUDE е част от цялостна стратегия за превенция на заразяване с HIV-1, включваща прилагане на други мерки за превенция на HIV-1 (като напр. познаване на статуса по отношение на HIV-1, редовно изследване за други инфекции, предавани по полов път, използване на презервативи).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – 600 mg ИНЖЕКЦИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arpretude 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 600 mg каботегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: манитол, полисорбат 20, макрогол и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Съдържание: 1 флакон

Съдържание: 25 флакона

3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Отворете тук

За интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – 600 mg ИНЖЕКЦИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Apretude 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
каботегравир
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Apretude 30 mg филмирани таблетки
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg каботегравир (като каботегравир натрий).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (вижте листовката за повече информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1760/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

apretude

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Apretude 30 mg филмирани таблетки
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg каботегравир (като каботегравир натрий).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1760/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Apretude 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване каботегравир (cabotegravir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Apretude и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Apretude
3. Как се прилага Apretude
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Apretude
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Apretude и за какво се използва

Apretude съдържа активната съставка каботегравир. Каботегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени инхибитори на интегразата.

Apretude се използва да помогне за предотвратяване на заразяване с ХИВ-1 на възрастни и лица в юношеска възраст с тегло най-малко 35 kg, които са изложени на повишен риск от заразяване. Това се нарича **предекспозиционна профилактика: ПрЕП** (вижте точка 2). Трябва да се използва в комбинация с по-безопасни сексуални практики, като например използване на презервативи.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Apretude

Не използвайте Apretude

- ако сте **алергични (свърхчувствителни)** към каботегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **ХИВ-положителни** или не знаете дали сте ХИВ-положителни. Apretude може само да помогне за намаляване на риска да се заразите с ХИВ, преди да сте се заразили. **Трябва да Ви бъде направено изследване**, за да е сигурно, че сте ХИВ-отрицателни, преди да използвате Apretude.
- ако **приемате някое от следните лекарства**:
 - *карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал* (лекарства за епилепсия и предотвратяване на припадъци).
 - *рифампицин* или *рифапентин* (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции като например туберкулоза)

Тези лекарства намаляват ефективността на Apretude, като намаляват количеството на Apretude в кръвта.

➔ Ако мислите, че някое от изброените се отнася за Вас или не сте сигурни, **кажете на лекаря си.**

Предупреждения и предпазни мерки

Употребата на Apretude като единствена мярка може да не предотврати заразяване с ХИВ.

Инфекцията с ХИВ се разпространява чрез полов контакт с ХИВ-положителен партньор или чрез заразна кръв. Въпреки че Apretude понижава риска да се заразите, все пак е възможно да се заразите с ХИВ, докато използвате това лекарство.

Необходими са други мерки за допълнително намаляване на риска да се заразите с ХИВ:

- **Изследвайте** се за други инфекции, предавани по полов път, когато Вашият лекар Ви каже. Тези инфекции улесняват заразяването с ХИВ.
- При орален секс или полов контакт с проникване **използвайте презерватив.**
- Не споделяйте игли и не използвайте повторно една и съща игла или други пособия за инжектиране или за приложение на наркотици.
- Не споделяйте лични вещи, по които може да има кръв или телесни течности (като например ножчета за бръснене или четки за зъби).

Обсъдете с лекаря си допълнителните предпазни мерки, необходими за допълнително намаляване на риска да се заразите с ХИВ.

Намалете вероятността да се заразите с ХИВ:

Съществува риск от резистентност към това лекарство, ако се заразите с ХИВ. Това означава, че лекарството няма да предотврати ХИВ инфекцията. За да сведете до минимум този риск и да предотвратите заразяване с ХИВ, е важно да:

- **спазвате планираните си посещения при лекаря** за прилагане на инжекция Apretude. Говорете с лекаря си, ако мислите да спрете инжекциите, тъй като това може да увеличи риска да се заразите с ХИВ. Ако спрете или инжекцията Apretude не ви бъде приложена навреме, ще трябва да взимате други лекарства или предпазни мерки, за да намалите риска от заразяване с ХИВ и евентуално развитие на вирусна резистентност.
- **се изследвате за ХИВ**, когато Вашият лекар Ви каже. Трябва да се изследвате редовно, за да е сигурно, че продължавате да сте ХИВ-1-отрицателни, докато използвате Apretude.
- **кажете веднага на лекаря си**, ако мислите, че сте се заразили с ХИВ (може да се прояви като грипоподобно заболяване). Той може да поиска да направи повече изследвания, за да се увери, че все още сте ХИВ-отрицателни.

Инжекцията Apretude е лекарство с продължително действие

Ако спрете инжекциите Apretude, каботегравир ще остане в организма Ви до една година или по-дълго след последната инжекция, **но това няма да е достатъчно, за да Ви предпази от заразяване.**

Важно е да спазвате планираните си посещения за прилагане на инжекция Apretude. Говорете с лекаря си, ако обмисляте спиране на ПрЕП.

След като спрете инжекциите Apretude, може да е необходимо да взимате други лекарства, за да намалите риска да се заразите с ХИВ, или да прилагате други предпазни мерки за безопасен секс.

Проблеми с черния дроб

Кажете на лекаря си, ако имате проблеми с черния дроб. Може да е необходимо да Ви наблюдава по-внимателно. (Вижте и „Нечести нежелани реакции“ в точка 4).

Юноши

Лекарят Ви ще обсъжда с Вас психичното Ви здраве преди и докато Ви се прилага Apretude. Кажете на лекаря си, ако имате психични проблеми. Възможно е да се нуждаете от по-внимателно наблюдение (Вижте и точка 4).

Алергична реакция

Apretude съдържа каботегравир, който е инхибитор на интегразата. Инхибиторите на интегразата, включително каботегравир, могат да причинят сериозна алергична реакция, известна като *реакция на свръхчувствителност*. Трябва да знаете важните признаци и симптоми, за които да внимавате, докато Ви се прилага Apretude.

➔ **Прочетете информацията** в раздел „Възможни нежелани реакции“ в точка 4 на тази листовка.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца или лица в юношеска възраст с тегло под 35 kg, тъй като не е проучвано при такива лица.

Други лекарства и Apretude

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително други лекарства, купени без рецепта.

Някои лекарства може да повлияят на действието на Apretude или да увеличат вероятността за нежелани реакции. Apretude също може да повлияе на действието на някои други лекарства.

Apretude не трябва да се прилага с някои други лекарства, които могат да повлияят на ефективността на лекарството (вижте раздел „Не използвайте Apretude“ в точка 2). Те включват:

- *карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал* (лекарства за епилепсия и предотвратяване на припадъци).
- *рифампицин* или *рифапентин* (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции, като например туберкулоза).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- **рифабутин** (за лечение на някои бактериални инфекции, като например туберкулоза). В такъв случай може да е необходимо, инжекциите Apretude да Ви се прилагат по-често.

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате това лекарство. Вашият лекар може да реши, че имате нужда от допълнителни прегледи.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Apretude не се препоръчва по време на бременност. Ефектът на Apretude върху бременността не е известен. Говорете с Вашия лекар: ако може да забременеете, ако планирате бременност или ако забременеете. Не спирайте посещенията си за прилагане на инжекции Apretude, без да се консултирате с лекаря си. Вашият лекар ще обмисли ползата за Вас и риска за Вашето бебе в случай на започване/продължаване на употребата на Apretude.

Кърмене

Не е известно дали съставките на Apretude могат да преминат в кърмата, но е възможно каботегравир да преминава в кърмата до 12 месеца след последната инжекция Apretude. Ако кърмите или смятате да кърмите, обсъдете това с Вашия лекар. Вашият лекар ще прецени ползата и рисковете от кърменето за Вас и Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Apretude може да причини замаяност и да има други нежелани реакции, които намаляват Вашата бдителност.

➔ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

3. Как се прилага Apretude

Това лекарство се прилага като инжекция в доза 600 mg. Медицинска сестра или лекар ще Ви инжектират Apretude в седалищния мускул.

Резултатът Ви от изследване за ХИВ трябва да е отрицателен, преди да Ви бъде приложен Apretude.

Първата и втората доза Apretude ще Ви бъдат приложени с интервал един месец между тях. След втората доза Apretude ще Ви бъде прилаган като единична инжекция веднъж на всеки 2 месеца.

Преди да започнете употребата на инжекции Apretude, с Вашия лекар може да решите първо да вземате таблетки каботегравир (което се нарича *перорален въвеждащ* период). Въвеждащият период дава възможност на Вас и Вашия лекар да прецените дали е подходящо да продължите с инжекции.

Ако решите да започнете с таблетки:

- Трябва да приемате по една таблетка Apretude 30 mg веднъж дневно, в продължение на приблизително един месец.
- Първата инжекция трябва да Ви бъде приложена в деня, в който приемате последната таблетка, или не по-късно от 3 дена след нея.
- След това ще Ви се прилага инжекция на всеки 2 месеца.

График за инжекциите при приложение на всеки 2 месеца

Кога	Кое лекарство
Първа и втора инжекция с интервал 1 месец помежду им	Apretude 600 mg
Трета инжекция и следващи инжекции: на всеки 2 месеца	Apretude 600 mg

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Apretude инжекция

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от лекар или медицинска сестра, така че е малко вероятно да Ви бъде приложено твърде много от него. Ако се притеснявате, кажете на лекаря или медицинската сестра и те ще направят каквото е необходимо.

Ако сте пропуснали инжекция Apretude

Незабавно се свържете с лекаря си, за да си уговорите ново посещение.

Важно е да спазвате редовните си планирани посещения за инжекция, за да намалите риска от заразяване с ХИВ (вижте точка 2). Говорете с Вашия лекар, ако мислите да спрете Apretude.

Говорете с Вашия лекар, ако мислите, че инжекцията Apretude няма да може да Ви бъде приложена в обичайното време. Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате таблетки каботегравир вместо нея, докато отново можете да го посетите за инжекция Apretude.

Не спирайте инжекциите Apretude без съвет от Вашия лекар.

Продължавайте с инжекциите Apretude толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не ги спирайте, освен ако Вашият лекар Ви посъветва. Ако спрете и все още сте изложени на риск от заразяване с ХИВ, Вашият лекар трябва да Ви предпише друго лекарство за ПрЕП, което да започнете да използвате 2 месеца след последната Ви инжекция Apretude.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Apretude съдържа каботегравир, който е инхибитор на интегразата. Инхибиторите на интегразата, включително каботегравир, могат да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност.

Ако получите някой от следните симптоми:

- кожен обрив
- висока температура
- липса на енергия (*умора*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднено дишане
- мускулни или ставни болки,

➔ **Веднага посетете лекар.** Вашият лекар може да реши да направи изследвания, за да провери състоянието на черния Ви дроб, бъбреците или кръвта Ви, и може да Ви каже да спрете употребата на Apretude.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат над 1 на 10 души)

- главоболие
- диария
- реакции на мястото на инжектиране:
 - много чести: болка и дискомфорт, втвърдяване (уплътнение) или образуване на бучка (възелче)
 - чести: зачервяване (еритем), сърбеж, подуване, затопляне, загуба на чувствителност (анестезия), образуване на синини (може да включва промяна в цвета или събиране на кръв под кожата)
 - нечести: натрупване на гной (абсцес)
- усещане за горещина (пирексия)
- промени в работата на черния дроб (повишена трансаминаза), установени при изследване на кръв

Чести нежелани реакции(може да засегнат до 1 на 10 души)

- депресия
- тревожност
- необичайни сънища
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- гадене
- повръщане
- болка в корема
- газове (флатуленция)
- обрив
- мускулна болка (миалгия)
- липса на енергия (умора)
- общо неразположение

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опит за самоубийство
- мисли за самоубийство (особено при хора, които по-рано са имали депресия или психични проблеми)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- копривна треска (уртикария)
- подуване (ангиоедем), понякога на лицето или устата, което може да затрудни дишането
- сънливост (сомнолентност)
- наддаване на тегло
- примаяване по време на или след инжекцията (вазовагални реакции). Това може да доведе до припадък.
- увреждане на черния дроб (хепатотоксичност). Признаците може да включват пожълтяване на кожата и на бялата част на очите, загуба на апетит, сърбеж, болезненост в областта на стомаха, бледи изпражнения или необичайно тъмна урина.
- повишение на билирубина (продукт от разграждането на червените кръвни клетки) в кръвта, установено при изследване на кръв.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар или медицинска сестра**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Apretude

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарят или медицинската сестра са отговорни за правилното съхранение на това лекарство.

Да не се замразява.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Apretude

Активно вещество: каботегравир.

Всеки флакон с 3 ml съдържа 600 mg каботегравир.

Други съставки:

Манитол (E421)

Полисорбат 20 (E432)

Макрогол (E1521)

Вода за инжекции

Как изглежда Apretude и какво съдържа опаковката

Каботегравир е бяла до светлорозова суспензия в кафяв стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче.

Притежател на разрешението за употреба

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Нидерландия

Производител

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

----->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Apretude

600 mg

инжекционна суспензия с
удължено освобождаване
каботегравир
(cabotegravir)

За интрамускулно приложение

Указания за употреба

3 ml

Общ преглед

При всяко посещение е необходима една инжекция; каботегравир 3 ml (600 mg).

Каботегравир е суспензия, която не трябва да се разрежда или реконституира.

Каботегравир е само за интрамускулно приложение. Трябва да се прилага в глутеалната област.

Забележка: Препоръчва се венетроглутеалната област.



Информация за съхранението

• Условията на съхранение са описани върху опаковката.



Да не се замразява.



За приготвяне на инжекцията

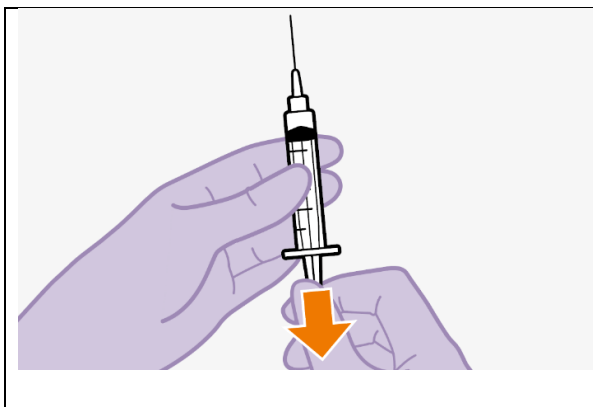
- 1 спринцовка с луер-лок накрайник (5 ml)
- 1 аспирационна игла тип луер-лок или изделие за аспирация (за изтегляне на суспензията от флакона)

За прилагане на инжекцията

- 1 допълнителна игла тип луер-лок (по възможност използвайте игла с обезопасително устройство) размер 23G, 1½ инча

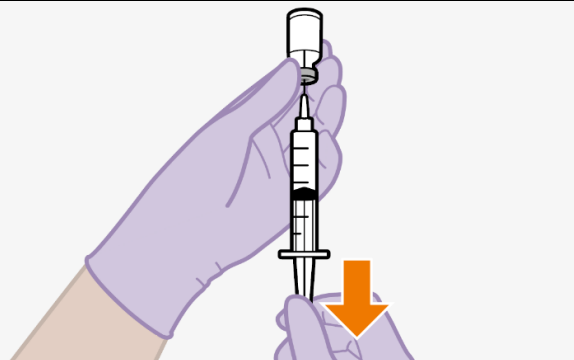
Вземете предвид телосложението на пациента и направете медицинска преценка, за да изберете подходяща дължина на иглата за инжектиране.

Ще Ви трябват и	
<ul style="list-style-type: none"> • нестерилни ръкавици • 2 тампона, напоени със спирт • 1 марлен компрес • подходящ контейнер за остри предмети 	
Подготовка	
1. Проверете флакона	
<p>Проверете срока на годност и лекарството</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Проверете датата на изтичане на срока на годност <p>Не използвайте, ако датата на изтичане на срока на годност е минала</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проверете флакона. Ако се виждат чужди частици, не използвайте продукта. <p>Забележка: Стъклото на флакона с каботегравир е с кафяв цвят.</p>
2. Разклатете енергично	
<p>10 секунди</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Хванете флакона здраво и го разклатете енергично за 10 секунди, както е показано. • Обърнете флакона с дъното нагоре и проверете дали ресуспендирането е пълно. Суспензията трябва да изглежда хомогенна. Ако не е хомогенна, отново разклатете флакона. • Нормално е да се виждат малки въздушни мехурчета. • Отчупете пластмасовото капаче от флакона. • Избършете гумената запушалка с тампон, напоен със спирт. <p>Не допускайте нищо да докосва гумената запушалка след избърсването ѝ.</p>
3. Пригответе спринцовка и игла	



- Продължете подготовката на инжекцията съгласно местните ръководства.
- Пример: прикрепете аспирационната игла към спринцовката.
- Препоръчва се да инжектирате 1 ml въздух във флакона, за да можете да изтеглите от него необходимия обем суспензия.

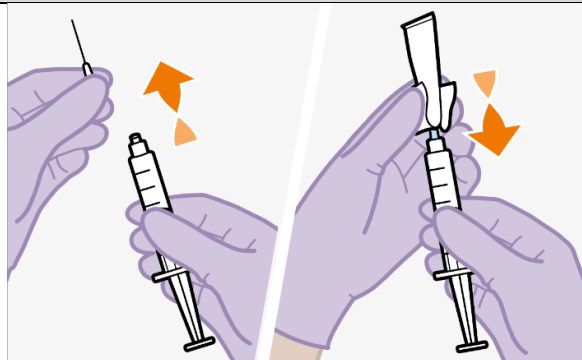
4. Бавно изтеглете дозата



- Обърнете спринцовката и флакона и бавно изтеглете възможно най-голямо количество течност в спринцовката. Течността може да е повече от количеството на дозата.

Внимание: Проверете дали суспензията изглежда хомогенна и дали е бяла до светлорозова.

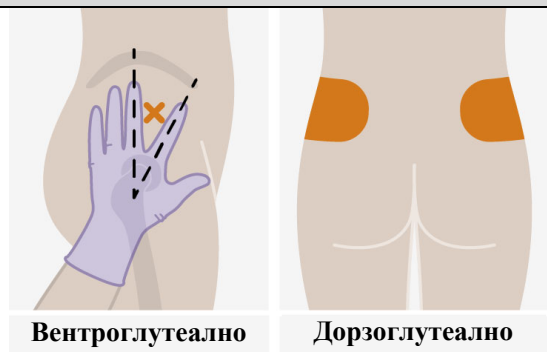
5. Прикрепете инжекционната игла



- Разлепете частично опаковката на иглата откъм присъединителната част на иглата.
- Държейки спринцовката изправена нагоре, завийте здраво спринцовката върху инжекционната игла.
- Прикрепете инжекционната игла.
- Свалете опаковката на иглата от иглата.

Инжектиране

6. Подготовка на мястото за инжектиране



Вентроглутеално

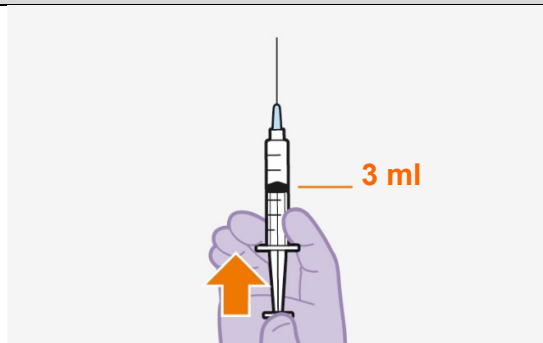
Дорзоглутеално

Инжекциите трябва да се прилагат в глутеалната област. Изберете някоя от следните области за инжектиране:

- Вентроглутеална (препоръчително)
- Дорзоглутеална (горният външен квадрант)

Внимание: Само за интрамускулно приложение в глутеалната област.
Не инжектирайте интравенозно.

7. Отстранете излишната течност



- Издърпайте и отстранете капачката на инжекционната игла.
- Дръжте спринцовката с иглата нагоре. Натиснете буталото до достигане на скалното деление за дозата 3 ml, за да отстраните излишната течност и всички въздушни мехурчета.

Внимание: Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Изчакайте кожата да изсъхне, преди да продължите.

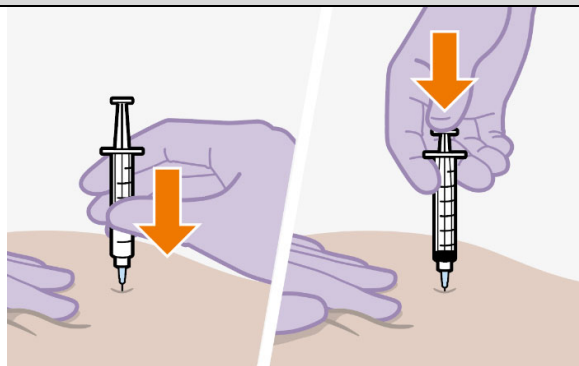
8. Опънете кожата



Използвайте техниката на инжектиране z-track, за да сведете до минимум изтичането на лекарство от мястото на инжектиране.

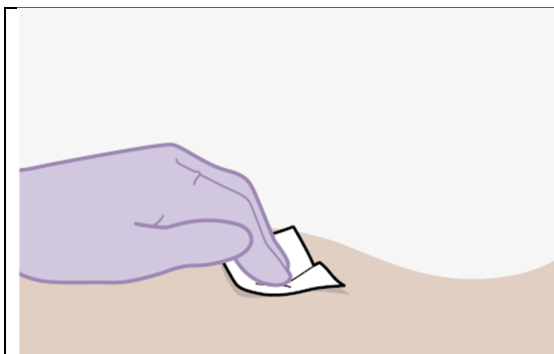
- Силно придърпайте кожата от мястото на инжектиране, като я изместите с около 2,5 cm.
- Задръжте я в това положение за инжектирането.

9. Инжектирайте дозата



- Въведете цялата игла или достатъчно дълбоко, за да навлезе в мускула.
- Все още държейки кожата опъната, бавно натиснете буталото докрай.
- Уверете се, че спринцовката е празна.
- Изтеглете иглата и веднага отпуснете опънатата кожа.

10. Проверете мястото на инжектиране



- Притиснете с марля мястото на инжектиране.
 - Ако се появи кървене, може да се използва малка превръзка.
 - Изхвърлете използваните игли, спринцовката и флакона съгласно местните законови разпоредби относно здравето и безопасността.
- || Не разтривайте** областта на инжектиране.

Въпроси и отговори

1. Ако опаковката е съхранявана в хладилник, безопасно ли е флаконът да се затопли по-бързо до стайна температура?

Трябва да изчакате поне 15 минути, за да позволите на лекарството да достигне стайна температура, преди да сте готови да поставите инжекцията.

Най-добре е флаконът да се остави да достигне стайна температура по естествен път. Все пак може да съкратите времето за затопляне, като използвате топлината на ръцете си, но не трябва да се допуска температурата на флакона да надвиши 30 °C.

Не използвайте никакви други методи за затопляне.

2. Колко дълго може да стои лекарството в спринцовката?

Най-добре е да инжектирате лекарството (със стайна температура) възможно най-скоро след изтеглянето му в спринцовката. Въпреки това, лекарството може да остане в спринцовката до 2 часа преди инжектиране.

Ако лекарството остане в спринцовката повече от 2 часа, напълнената спринцовка и иглата трябва да се изхвърлят.

3. Защо трябва да се инжектира въздух във флакона?

Инжектирането на 1 ml въздух във флакона улеснява изтеглянето на дозата в спринцовката.

Без този въздух, част от течността може непреднамерено да се върне обратно във флакона и така в спринцовката да остане по-малко лекарство от предвиденото.

4. Защо се препоръчва приложение във вентроглутеалната област?

Вентроглутеалният подход, т.е. инжектиране в мускула *gluteus medius*, се препоръчва, защото той се намира далече от основни нерви и кръвоносни съдове. Дорзоглутеалният подход, инжектиране в мускула *gluteus maximus*, е приемлив, ако се предпочита от медицинския специалист. Инжекцията не трябва да се прилага на никакво друго място.

Листовка: информация за пациента

Apretude 30 mg филмирани таблетки каботегравир (cabotegravir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Apretude и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Apretude
3. Как да приемате Apretude
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Apretude
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Apretude и за какво се използва

Apretude съдържа активната съставка каботегравир. Каботегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени инхибитори на интегразата.

Apretude се използва да помогне за предотвратяване на заразяване с ХИВ-1 на възрастни и лица в юношеска възраст с тегло най-малко 35 kg, които са изложени на повишен риск от заразяване. Това се нарича **предекспозиционна профилактика: ПрЕП** (вижте точка 2). Трябва да се използва в комбинация с по-безопасни сексуални практики, като например използване на презервативи.

Вашият лекар може да Ви посъветва, преди да Ви бъде приложена инжекция Apretude за първи път, да приемате таблетки Apretude (което се нарича *перорален въвеждащ* период, вижте точка 3).

Ако Ви се прилагат инжекции Apretude, но поредната инжекция не може да Ви бъде приложена навреме, Вашият лекар може също да Ви препоръча вместо нея да приемате таблетки Apretude, докато отново стане възможно да Ви се приложи инжекцията (вижте точка 3).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Apretude

Не използвайте Apretude

- ако сте **алергични (свръхчувствителни)** към каботегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако сте **ХИВ-положителни** или не знаете дали сте ХИВ-положителни. Apretude може само да помогне за намаляване на риска да се заразите с ХИВ, преди да сте се заразили. **Трябва да Ви бъде направено изследване**, за да е сигурно, че сте ХИВ-отрицателни, преди да взимате Apretude.
- ако **приемате някое от следните лекарства**:
 - *карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал* (лекарства за епилепсия и предотвратяване на припадъци).
 - *рифампицин или рифапентин* (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции, като например туберкулоза)

Тези лекарства намаляват ефективността на Apretude, като намаляват количеството на Apretude в кръвта.

➔ Ако мислите, че някое от изброените се отнася за Вас или не сте сигурни, **кажете на лекаря си.**

Предупреждения и предпазни мерки

Употребата на Apretude като единствена мярка може да не предотврати заразяване с ХИВ.

Инфекцията с ХИВ се разпространява чрез полов контакт с ХИВ-положителен партньор или чрез заразна кръв. Въпреки че Apretude понижава риска да се заразите, все пак е възможно да се заразите с ХИВ, докато използвате това лекарство.

Необходими са други мерки за допълнително намаляване на риска да се заразите с ХИВ:

- **Изследвайте** се за други инфекции, предавани по полов път, когато Вашият лекар Ви каже. Тези инфекции улесняват заразяването с ХИВ.
- При орален секс или полов контакт с проникване **използвайте презерватив.**
- Не споделяйте игли и не използвайте повторно една и съща игла или други пособия за инжектиране или за приложение на наркотици.
- Не споделяйте лични вещи, по които може да има кръв или телесни течности (като например ножчета за бръснене или четки за зъби).

Обсъдете с лекаря си допълнителните предпазни мерки, необходими за допълнително намаляване на риска да се заразите с ХИВ.

Намалете вероятността да се заразите с ХИВ:

Съществува риск от резистентност към това лекарство, ако се заразите с ХИВ. Това означава, че лекарството няма да предотврати ХИВ инфекцията. За да сведете до минимум този риск и да предотвратите заразяване с ХИВ, е важно да:

- **приемате таблетките Apretude всеки ден**, за да намалите риска си, а не само когато смятате, че сте били изложени на риск от заразяване с ХИВ. Не пропускайте дози Apretude и не спирайте да го взимате. Пропускането на дози може да увеличи вероятността да се заразите с ХИВ.
- **се изследвате за ХИВ**, когато Вашият лекар Ви каже. Трябва да се изследвате редовно, за да е сигурно, че продължавате да сте ХИВ-1-отрицателни, докато приемате Apretude.
- **кажете веднага на лекаря си**, ако мислите, че може да сте се заразили с ХИВ (може да се прояви като грипозно заболяване). Той може да поиска да направи повече изследвания, за да се увери, че все още сте ХИВ-отрицателни.

Проблеми с черния дроб

Кажете на лекаря си, ако имате проблеми с черния дроб. Може да е необходимо да Ви наблюдава по-внимателно. (Вижте и „Нечести нежелани реакции“ в точка 4).

Юноши

Лекарят Ви ще обсъжда с Вас психичното Ви здраве преди и докато получавате Apretude. Кажете на лекаря си, ако имате психични проблеми. Възможно е да се нуждаете от внимателно наблюдение (*Вижте и точка 4*).

Алергична реакция

Apretude съдържа каботегравир, който е инхибитор на интегразата. Инхибиторите на интегразата, включително каботегравир, могат да причинят сериозна алергична реакция, известна като *реакция на свръхчувствителност*. Трябва да знаете важните признаци и симптоми, за които да внимавате, докато получавате Apretude.

➔ **Прочетете информацията** в раздел „Възможни нежелани реакции“ в точка 4 на тази листовка.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца или лица в юношеска възраст под 12 години или с тегло под 35 kg, тъй като не е проучвано при такива лица.

Други лекарства и Apretude

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително други лекарства, купени без рецепта.

Някои лекарства може да повлияят на действието на Apretude или да увеличат вероятността за нежелани реакции. Apretude също може да повлияе на действието на някои други лекарства.

Apretude не трябва да се прилага с някои други лекарства, които могат да повлияят на ефективността на лекарството (вижте раздел „Не използвайте Apretude“ в точка 2). Те включват:

- *карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин* (лекарства за епилепсия и предотвратяване на припадъци).
- *рифампицин или рифапентин* (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции, като например туберкулоза).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- **лекарства против киселини** (лекарства за лечение на храносмилателни нарушения и киселини в стомаха или хранопровода). Те могат да попречат на проникването на лекарственото вещество от таблетките Apretude в организма Ви. **Не взимайте такива лекарства** в периода от 2 часа преди приема на доза Apretude до 4 часа след приема.

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате това лекарство. Вашият лекар може да реши, че имате нужда от допълнителни прегледи.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Apretude не се препоръчва по време на бременност. Ефектът на Apretude върху бременността не е известен. Говорете с Вашия лекар: ако може да забременеете, ако планирате бременност или ако забременеете. Вашият лекар ще обмисли ползата за Вас и риска за Вашето бебе в случай на започване/продължаване на употребата на Apretude.

Кърмене

Не е известно дали съставките на Apretude могат да преминат в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, обсъдете това с Вашия лекар. Вашият лекар ще прецени ползата и рисковете от кърменето за Вас и Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Apretude може да причини замаяност и да има други нежелани реакции, които намаляват Вашата бдителност.

→ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

Apretude съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Apretude съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Apretude

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Преди да приемете Apretude, **трябва да Ви бъде извършено изследване за ХИВ и резултатът да е отрицателен.**

Когато започвате употребата на инжекции Apretude, с Вашия лекар може да решите да започнете първо перорален въвеждащ период с таблетки каботегравир. Това дава възможност на Вашия лекар да прецени дали е подходящо да продължите с инжекции.

Ако решите да започнете с таблетки, за пероралния въвеждащ период:

- Трябва да приемате по една таблетка Apretude 30 mg веднъж дневно, в продължение на приблизително един месец.
- След един месец на таблетки първата инжекция трябва да Ви бъде приложена в деня, в който приемате последната таблетка, или не по-късно от 3 дена след нея.
- След това ще Ви се прилага инжекция на всеки 2 месеца.

Схема с перорален въвеждащ период

Кога	Кое лекарство
Месец 1	таблетка Apretude 30 mg веднъж дневно
В месец 2 и месец 3	инжекция Apretude 600 mg всеки месец
В месец 5 и след това	инжекция Apretude 600 mg на всеки два месеца

Ако инжекция Apretude не може да Ви бъде приложена навреме, Вашият лекар може да Ви препоръча да взимате таблетки Apretude вместо нея, докато отново може да Ви бъде приложена инжекция.

Как да приемате таблетките

Таблетките Apretude трябва да се гълтат с малко вода. Те може да се приемат с или без храна. Не взимайте лекарства против киселини (лекарства за лечение на храносмилателни нарушения и киселини в стомаха или хранопровода) в периода от 2 часа преди приема на таблетка Apretude до 4 часа след като я вземете, тъй като това може да попречи на абсорбирането на таблетките Apretude в тялото Ви и да намали ефективността им.

Ако сте приели повече от необходимата доза Apretude

Ако сте приели твърде много таблетки Apretude, **свържете се с Вашия лекар или фармацевт за съвет** и те ще направят каквото е необходимо. Ако е възможно, покажете им бутилката с таблетки Apretude.

Ако сте пропуснали да приемете Apretude

Ако сте забелязали това не повече от 12 часа след времето, в което обикновено приемате Apretude, приемете пропуснатата таблетка възможно най-скоро. Ако сте забелязали това след като са минали 12 часа, пропуснете тази доза и приемете следващата в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете по-малко от 4 часа след прием на Apretude, приемете друга таблетка. Ако повърнете след повече от 4 часа след прием на Apretude, не трябва да приемате друга таблетка до следващата редовна планирана доза.

Не спирайте приема на Apretude без съвет от Вашия лекар.

Приемайте Apretude толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар Ви посъветва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Apretude съдържа каботегравир, който е инхибитор на интегразата. Инхибиторите на интегразата, включително каботегравир, могат да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност.

Ако получите някой от следните симптоми:

- кожен обрив
- висока температура
- липса на енергия (*умора*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднено дишане
- мускулни или ставни болки,

➔ **Веднага посетете лекар.** Вашият лекар може да реши да направи изследвания, за да провери състоянието на черния Ви дроб, бъбреците или кръвта Ви, и може да Ви каже да спрете употребата на Apretude.

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат над 1 на 10 души)

- главоболие

- диария
- усещане за горещина (*пирексия*)
- промени в работата на черния дроб (повишени трансаминази), установени при изследване на кръв

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- депресия
- тревожност
- необичайни сънища
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- гадене
- повръщане
- болка в корема
- газове (флатуленция)
- обрив
- мускулна болка (миалгия)
- липса на енергия (умора)
- общо неразположение

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- опит за самоубийство и мисли за самоубийство (особено при хора, които по-рано са имали депресия или психични проблеми)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- копривна треска (уртикария)
- подуване (ангиоедем), понякога на лицето или устата, което може да затрудни дишането
- сънливост (сомнолентност)
- наддаване на тегло
- увреждане на черния дроб (хепатотоксичност). Признаците може да включват пожълтяване на кожата и на бялата част на очите, загуба на апетит, сърбеж, болезненост в областта на стомаха, бледи изпражнения или необичайно тъмна урина.
- повишение на билирубина (продукт от разграждането на червените кръвни клетки) в кръвта, установено при изследване на кръв.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар или медицинска сестра**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Apretude

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Apretude

Активно вещество: каботегравир. Всяка таблетка съдържа 30 mg каботегравир.

Други съставки:

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Хипромелоза (E464)
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)

Как изглежда Apretude и какво съдържа опаковката

Apretude филмирани таблетки са бели овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „SV CTV“ от едната страна.

Филмираните таблетки се доставят в бутилки, затворени със защитена от деца капачка.

Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.