

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apretude 600 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 600 mg καμποτεγκραβίρης σε 3 mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Λευκό έως ανοικτό ροζ εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Apretude ενδείκνυται σε συνδυασμό με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές ως προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP) για τη μείωση του κινδύνου σεξουαλικά μεταδιδόμενης λοίμωξης από τον HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους υψηλού κινδύνου, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Apretude θα πρέπει να συνταγογραφείται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διαχείριση της HIV PrEP.

Κάθε ένεση θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Τα άτομα πρέπει να ελέγχονται για HIV-1, πριν από την έναρξη της καμποτεγκραβίρης και σε κάθε επόμενη ένεση καμποτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.3). Μια συνδυασμένη δοκιμασία αντιγόνου/αντισώματος, και ένα τεστ με βάση το HIV-RNA θα πρέπει αμφότερα να είναι αρνητικά. Συνιστάται στους συνταγογράφους να πραγματοποιούν και τις δύο δοκιμές, ακόμη και αν το αποτέλεσμα της εξέτασης με βάση το HIV-RNA θα είναι διαθέσιμο μετά την ένεση καμποτεγκραβίρης. Εάν δεν είναι διαθέσιμη μια συνδυασμένη στρατηγική δοκιμών που περιλαμβάνει και τις δύο δοκιμές, η δοκιμή θα πρέπει να ακολουθεί τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Πριν από την έναρξη του Apretude, τα άτομα θα πρέπει να επιλέγονται προσεκτικά έτσι ώστε να συμφωνούν με το απαιτούμενο δοσολογικό σχήμα και να ενημερώνονται σχετικά με τη σημασία της τήρησης των προγραμματισμένων επισκέψεων χορήγησης των δόσεων για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης από τον HIV-1.

Ο πάροχος φροντίδας της υγείας και το άτομο μπορούν να αποφασίσουν να χρησιμοποιήσουν δισκία καμποτεγκραβίρης ως εισαγωγική θεραπεία από στόματος πριν από την έναρξη των ενέσεων Apretude για να εκτιμηθεί η ανεκτικότητα, ή μπορούν να προχωρήσουν απευθείας στις ενέσεις Apretude (βλ. Πίνακα 1 και Πίνακα 2 για τις δοσολογικές συστάσεις).

Δοσολογία

Εισαγωγική φάση με χορήγηση από στόματος

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του από στόματος χορηγούμενου δισκίου Apretude για πληροφορίες σχετικά με την εισαγωγική φάση της από στόματος χορήγησης.

Ένεση

Ενέσεις έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση των 600 mg. Εάν έχει χρησιμοποιηθεί η εισαγωγική φάση με χορήγηση από στόματος, η πρώτη ένεση θα πρέπει να προγραμματιστεί για την τελευταία ημέρα της εισαγωγικής φάσης της από στόματος χορήγησης ή εντός 3 ημερών μετά από αυτή.

Ένα μήνα αργότερα, θα πρέπει να χορηγηθεί μία δεύτερη ενδομυϊκή ένεση των 600 mg. Η δεύτερη ένεση έναρξης των 600 mg μπορεί να χορηγηθεί στα άτομα έως και 7 ημέρες πριν ή μετά την προγραμματισμένη ημερομηνία χορήγησης της δόσης.

Ενέσεις συνέχισης – με διαφορά 2 μηνών

Μετά τη δεύτερη ένεση έναρξης, η συνιστώμενη δόση συνέχισης των ενέσεων σε ενήλικες είναι μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση των 600 mg κάθε 2 μήνες. Οι ενέσεις μπορούν να χορηγηθούν στα άτομα έως και 7 ημέρες πριν ή μετά την προγραμματισμένη ημερομηνία χορήγησης της ένεσης.

Πίνακας 1 Συνιστώμενο πρόγραμμα ενδομυϊκής χορήγησης

	Ενέσεις έναρξης (με διαφορά ενός μηνός)	Ενέσεις συνέχισης (με διαφορά δύο μηνών)
Φαρμακευτικό προϊόν	Απευθείας στην ένεση: μήνες 1 και 2 ή Μετά την εισαγωγική φάση με χορήγηση από στόματος: μήνες 2 και 3	Δύο μήνες μετά την τελευταία ένεση έναρξης και κάθε 2 μήνες στη συνέχεια
Καμποτεγκραβίρη	600 mg	600 mg

Δόσεις που παραλείφθηκαν

Τα άτομα που παραλείπουν μία προγραμματισμένη επίσκεψη χορήγησης ένεσης θα πρέπει να επαναξιολογούνται για να διασφαλιστεί ότι η επανέναρξη της PrEP εξακολουθεί να είναι κατάλληλη.

Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί καθυστέρηση μεγαλύτερη των 7 ημερών από την προγραμματισμένη ημερομηνία χορήγησης της ένεσης, η δόση θα θεωρείται παραλειφθείσα και, ως εκ τούτου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν δισκία καμποτεγκραβίρης των 30 mg μία φορά την ημέρα, για διάστημα έως δύο μηνών, για την αντικατάσταση μίας προγραμματισμένης επίσκεψης χορήγησης της ένεσης. Η πρώτη δόση της από στόματος καμποτεγκραβίρης (ή ένα εναλλακτικό σχήμα θεραπείας PrEP από στόματος θα πρέπει να ληφθεί περίπου δύο μήνες (+/- 7 ημέρες) μετά την τελευταία ένεση καμποτεγκραβίρης. Για διάρκεια από στόματος PrEP μεγαλύτερη από δύο μήνες, συνιστάται ένα εναλλακτικό σχήμα PrEP από στόματος καμποτεγκραβίρη. .

Η χορήγηση των ενέσεων θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά την ημέρα κατά την οποία ολοκληρώνεται η από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης, ή εντός 3 ημερών μετά από αυτή, όπως συνιστάται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Δοσολογικές συστάσεις για τη χορήγηση της ένεσης μετά την παράλειψη ενέσεων ή μετά από στόματος καμποτεγκραβίρης (PrEP) για την αντικατάσταση μίας ένεσης

Παραλειφθείσες δόσεις	
Χρόνος από την τελευταία ένεση	Σύσταση
Αν παραλειφθεί η δεύτερη ένεση και ο χρόνος από την πρώτη ένεση είναι:	
≤ 2 μήνες	Χορηγήστε μία ένεση των 600 mg το συντομότερο δυνατό και συνεχίστε με το πρόγραμμα χορήγησης των ενέσεων κάθε 2 μήνες.
> 2 μήνες	Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία του ατόμου με μία ένεση έναρξης των 600 mg, ακολουθούμενη από δεύτερη ένεση έναρξης των 600 mg έναν μήνα αργότερα. Στη συνέχεια ακολουθήστε το πρόγραμμα χορήγησης των ενέσεων κάθε δύο μήνες.
Αν παραλειφθεί η 3^η ή επόμενη ένεση και ο χρόνος από την προηγούμενη ένεση είναι:	
≤ 3 μήνες	Χορηγήστε μία ένεση των 600 mg το συντομότερο δυνατό και συνεχίστε με το πρόγραμμα χορήγησης των ενέσεων κάθε 2 μήνες.
> 3 μήνες	Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία του ατόμου με μία ένεση έναρξης των 600 mg, ακολουθούμενη από δεύτερη ένεση έναρξης των 600 mg έναν μήνα αργότερα. Στη συνέχεια ακολουθήστε το πρόγραμμα χορήγησης των ενέσεων κάθε δύο μήνες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένα άτομα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της καμποτεγκραβίρης σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Α ή Β κατά Child-Pugh). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία C κατά Child-Pugh, [βλ. παράγραφο 5.2]). Εάν χορηγείται σε άτομο με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 60 έως < 90 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 60 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 έως < 30 mL/min που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση [βλ. παράγραφο 5.2]). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Καθώς η καμποτεγκραβίρη συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99%, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Εάν χορηγείται σε άτομο υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καμποτεγκραβίρης σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος κάτω των 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδομυϊκή χρήση. Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στον μέσο γλουτιαίο (συνιστάται καθώς η θέση αυτή βρίσκεται μακριά από μείζονα νεύρα και αιμοφόρα αγγεία) ή τον μείζονα γλουτιαίο μυ.

Απαιτείται προσοχή για την αποφυγή ακούσιας χορήγησης σε αιμοφόρο αγγείο.

Μόλις το εναιώρημα αντληθεί στη σύριγγα, η ένεση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό, αλλά μπορεί να παραμείνει στη σύριγγα έως και για 2 ώρες. Εάν το φαρμακευτικό προϊόν παραμείνει στη σύριγγα για πάνω από 2 ώρες, η γεμισμένη σύριγγα και η βελόνα πρέπει να απορριφθούν.

Κατά τη χορήγηση της ένεσης του Apretude, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) του ατόμου, προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι το μήκος της βελόνας είναι επαρκές για να φτάσει στον γλουτιαίο μυ.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Άτομα με άγνωστη κατάσταση ή θετικότητα ως προς τον HIV-1 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση με ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνολική στρατηγική πρόληψης της HIV-1 λοίμωξης

Το Apretude μπορεί να μην είναι πάντα αποτελεσματικό στην πρόληψη της HIV-1 λοίμωξης (βλ. παράγραφο 5.1). Οι συγκεντρώσεις καμποτεγκραβίρης που σχετίζονται με σημαντική αντική δράση (> 4x Προσαρμοσμένη Πρωτεϊνική Ανασταλτική Συγκέντρωση, PA-IC90, βλ. παράγραφο 5.2) επιτυγχάνονται και διατηρούνται εντός ωρών μετά την έναρξη της εισαγωγικής φάσης από στόματος και εντός 7 ημερών από την πρώτη ένεση (χωρίς εισαγωγική φάση από στόματος). Ο ακριβής χρόνος από την έναρξη του Apretude για HIV-1 PrEP έως τη μέγιστη προστασία έναντι της HIV-1 λοίμωξης είναι άγνωστος.

Το Apretude θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως PrEP στα πλαίσια μιας συνολικής στρατηγικής πρόληψης της HIV-1 λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και άλλων μέτρων πρόληψης του HIV-1 (π.χ., γνώση της κατάστασης ως προς τον HIV-1, τακτικός έλεγχος για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, χρήση προφυλακτικού).

Το Apretude θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV-1 σε άτομα που έχει επιβεβαιωθεί ότι είναι αρνητικά στον HIV (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ νέου ότι τα άτομα είναι αρνητικά στον HIV-1 σε κάθε επόμενη ένεση του Apretude. Μια συνδυασμένη δοκιμασία αντιγόνου/αντισώματος, και ένα τεστ με βάση το HIV-RNA θα πρέπει αμφότερα να είναι αρνητικά. Συνιστάται στους συνταγογράφους να πραγματοποιούν και τις δύο δοκιμές, ακόμη και αν το αποτέλεσμα της εξέτασης με βάση το HIV-RNA θα είναι διαθέσιμο μετά την ένεση καμποτεγκραβίρης. Εάν δεν είναι διαθέσιμη μια συνδυασμένη στρατηγική δοκιμών που περιλαμβάνει και τις δύο δοκιμές, η δοκιμή θα πρέπει να ακολουθεί τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες, κατά τη διάρκεια της λήψης του Apretude.

Εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που συνάδουν με οξεία ιογενή λοίμωξη και πιθανολογείται πρόσφατη (< 1 μήνα) έκθεση στον HIV-1, η κατάσταση ως προς τον HIV-1 θα πρέπει να επιβεβαιωθεί εκ νέου.

Δυνητικός κίνδυνος ανοχής

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής στην καμποτεγκραβίρη εάν ένα άτομο μολυνθεί από τον HIV-1 πριν ή κατά τη διάρκεια της λήψης του Apretude, ή μετά τη διακοπή του Apretude (ανατρέξτε στις Μακροχρόνιες ιδιότητες της ένεσης Apretude). Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο κίνδυνος, είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της αρνητικής κατάστασης ως προς τον HIV-1 σε κάθε επόμενη ένεση του Apretude. Μια συνδυασμένη δοκιμασία αντιγόνου/αντισώματος, και ένα τεστ με βάση το HIV-RNA θα πρέπει αμφότερα να είναι αρνητικά. Συνιστάται στους συνταγογράφους να πραγματοποιούν και τις δύο δοκιμές, ακόμη και αν το αποτέλεσμα της εξέτασης με βάση το HIV-RNA θα είναι διαθέσιμο. Εάν δεν είναι διαθέσιμη μια συνδυασμένη στρατηγική δοκιμών που περιλαμβάνει και τις δύο δοκιμές, η δοκιμή θα πρέπει να ακολουθεί τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Τα άτομα που διαγιγνώσκονται με τον HIV-1 θα πρέπει να ξεκινούν αμέσως αντιρετροϊκή θεραπεία (ART).

Το Apretude μεμονωμένα δεν αποτελεί ένα πλήρες σχήμα για την θεραπεία του HIV-1 και σε ορισμένα άτομα με μη ανιχνεύσιμη HIV-1 λοίμωξη που λάμβαναν μόνο Apretude εμφανίστηκαν μεταλλάξεις ανοχής στον HIV-1.

Η σημασία της συμμόρφωσης

Στα άτομα θα πρέπει να παρέχονται περιοδικά συμβουλές να συμμορφώνονται αυστηρά με το συνιστώμενο πρόγραμμα της από στόματος χορήγησης κατά την εισαγωγική φάση και των ενέσεων, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HIV-1 και η πιθανή ανάπτυξη ανοχής.

Μακροχρόνιες ιδιότητες της ένεσης Apretude

Ενδέχεται να υπάρχουν υπολειμματικές συγκεντρώσεις καμποτεγκραβίρης στη συστηματική κυκλοφορία των ατόμων για παρατεταμένες χρονικές περιόδους (έως 12 μήνες ή περισσότερο). Ως εκ τούτου, τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης της ένεσης Apretude θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και εναλλακτικές μορφές PrEP μη μακράς δράσης να λαμβάνονται, για όσο διάστημα ή οποιαδήποτε στιγμή υπάρχει ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HIV τους επόμενους μήνες μετά τη διακοπή του Apretude (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συζητούν τη σχέση οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του Apretude με τα άτομα σε αναπαραγωγική ηλικία ή κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χορήγηση καμποτεγκραβίρης.

Κατά τη στιγμή της συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να εξεταστεί μια εναλλακτική μορφή PrEP (κατά περίπτωση). Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή TEN με τη χρήση καμποτεγκραβίρης, η θεραπεία με καμποτεγκραβίρη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε σχέση με αναστολείς της ιντεγκράσης, συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης. Αυτές οι αντιδράσεις χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, γενικά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής βλάβης. Το Apretude και τα άλλα ύποπτα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακοπούν αμέσως σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβάνονται, ενδεικτικά, σοβαρό εξάνθημα, ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, αίσθημα γενικής κακουχίας,

κόπωση, μυϊκό άλγος ή αρθραλγία, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία ή αγγειοοίδημα). Η κλινική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, θα πρέπει να παρακολουθείται και να ξεκινάει κατάλληλη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2, Μακροχρόνιες ιδιότητες της ένεσης Apretude και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατοτοξικότητα έχει αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ατόμων που έλαβαν καμποτεγκραβίρη με ή χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εισαγωγική θεραπεία με χορήγηση καμποτεγκραβίρης από στόματος χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές μελέτες για να βοηθήσει στον εντοπισμό ατόμων που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ηπατοτοξικότητας.

Συνιστάται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση και το Apretude θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί ηπατοτοξικότητα και τα άτομα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. Μακροχρόνιες ιδιότητες της ένεσης Apretude).

Έφηβοι

Αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν αναφερθεί με την καμποτεγκραβίρη, ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα ψυχιατρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Παρόλο που οι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν αυξημένη συχνότητα ψυχιατρικής νόσου σε εφήβους σε σύγκριση με ενήλικα άτομα, δεδομένης της ευπάθειας του εφηβικού πληθυσμού, οι έφηβοι θα πρέπει να συμβουλευούνται πριν από τη συνταγογράφηση και περιοδικά κατά τη λήψη του Apretude, και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της ένεσης Apretude με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε αυτήν (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης

Η καμποτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1 και σε μικρότερο βαθμό από την UGT1A9. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της UGT1A1 ή της UGT1A9 αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, οδηγώντας σε έλλειψη αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 3 παρακάτω). Σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα της UGT1A1, η οποία αντιπροσωπεύει τη μέγιστη κλινική ανασταλτικότητα της UGT1A1, η μέση AUC, C_{max} και C_{tau} της από του στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης αυξήθηκε έως και 1,5 φορές. Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης του Apretude παρουσία αναστολέων της UGT1A1.

Η καμποτεγκραβίρη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), ωστόσο λόγω της υψηλής διαπερατότητάς της, δεν αναμένεται μεταβολή στην απορρόφηση όταν συγχωρηγείται με αναστολείς της P-gp ή της BCRP.

Επίδραση της καμποτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vivo, η καμποτεγκραβίρη δεν είχε επίδραση στη μιδαζολάμη, έναν ιχνηθέτη του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, η καμποτεγκραβίρη δεν επήγαγε τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4.

In vitro, η καμποτεγκραβίρη ανέστειλε τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT) 1 (IC₅₀=0,81 μM) και OAT3 (IC₅₀=0,41 μM). Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που είναι υποστρώματα των OAT1/3 (π.χ., μεθοτρεξάτη).

Με βάση το *in vitro* και το κλινικό προφίλ φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η καμποτεγκραβίρη δεν αναμένεται να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις άλλων αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων πρωτεάσης, των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, των αναστολέων της ιντεγκράσης, των αναστολέων εισόδου και της ιβαλιζουμάμπης.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την ένεση καμποτεγκραβίρης. Τα δεδομένα για τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση που παρέχονται στον Πίνακα 3 έχουν ληφθεί από μελέτες με από στόματος χορηγούμενη καμποτεγκραβίρη (η αύξηση υποδεικνύεται με το «↑», η μείωση υποδεικνύεται με το «↓», η μηδενική μεταβολή υποδεικνύεται με το «↔»), η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου δηλώνεται ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση δηλώνεται ως «C_{max}» και η συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δηλώνεται ως «C_t»).

Πίνακας 3 Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
<i>Αντι-ιικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά του HIV-1</i>		
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης: Ετραβιρίνη	Καμποτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Η ετραβιρίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Apretude κατά την έναρξη των ενέσεων μετά τη χρήση ετραβιρίνης.
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης: Ριλπιβιρίνη	Καμποτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Η ριλπιβιρίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, ή αντιστρόφως. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Apretude ή της ριλπιβιρίνης κατά τη συγχορήγηση.
<i>Αντιεπιληπτικοί παράγοντες</i>		
Καρβαμαζεπίνη Οξικαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη	Καμποτεγκραβίρη ↓	Οι επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων ενδέχεται να μειώσουν σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)
<i>Αντιμυκοβακτηριακοί παράγοντες</i>		
Ριφαμπικίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Η ριφαμπικίνη μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, γεγονός που είναι πιθανό να οδηγήσει σε απώλεια θεραπευτικής επίδρασης. Δεν έχουν θεσπιστεί δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση του Apretude με ριφαμπικίνη και η συγχορήγηση του Apretude με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαπεντίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓	Η ριφαπεντίνη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

Ριφαμπουτίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Όταν η θεραπεία με ριφαμπουτίνη ξεκινά πριν ή ταυτόχρονα με την πρώτη ένεση έναρξης της καμποτεγκραβίρης, το συνιστώμενο δοσολογικό πρόγραμμα της καμποτεγκραβίρης είναι μία ένεση 600 mg ακολουθούμενη 2 εβδομάδες αργότερα από μία δεύτερη ένεση έναρξης 600 mg και στη συνέχεια μηνιαίως, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριφαμπουτίνη. Όταν η θεραπεία με ριφαμπουτίνη ξεκινά τη στιγμή της δεύτερης ένεσης έναρξης ή μεταγενέστερα, το συνιστώμενο δοσολογικό πρόγραμμα είναι 600 mg, μηνιαίως, κατά τη διάρκεια θεραπείας με ριφαμπουτίνη. Μετά τη διακοπή της ριφαμπουτίνης, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα της καμποτεγκραβίρης είναι 600 mg κάθε 2 μήνες.
<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και λεβονοργεστρέλη (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	Η καμποτεγκραβίρη δεν μετέβαλε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με το Apretude.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης της ένεσης καμποτεγκραβίρης. Εάν μια γυναίκα προγραμματίζει κύηση, θα πρέπει να συζητούνται τα οφέλη και οι κίνδυνοι της έναρξης/συνέχισης της PrEP με Apretude (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της καμποτεγκραβίρης σε εγκύους. Η επίδραση της καμποτεγκραβίρης στην κύηση είναι άγνωστη.

Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος όταν μελετήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια αλλά, σε έκθεση μεγαλύτερη από εκείνη της θεραπευτικής δόσης παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα των ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Η σημασία για την κύηση στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Η ένεση Apretude δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Η καμποτεγκραβίρη έχει ανιχνευθεί στη συστηματική κυκλοφορία για διάστημα έως και 12 μηνών ή μεγαλύτερο μετά την ένεση. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα έκθεσης του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Αναμένεται ότι η καμποτεγκραβίρη θα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα με βάση δεδομένων σε ζώα, αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί στους ανθρώπους. Η καμποτεγκραβίρη ενδέχεται να ανιχνεύεται στο ανθρώπινο γάλα για διάστημα έως και 12 μηνών ή μεγαλύτερο μετά την τελευταία ένεση Apretude.

Συνιστάται οι γυναίκες να θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της καμποτεγκραβίρης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της καμποτεγκραβίρης στη γονιμότητα του αρρενοσ ή του θήλεος (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Τα άτομα θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη, υπνηλία και κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενέσεις Apretude. Όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ατόμου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η κλινική κατάσταση του ατόμου και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ένεσης Apretude.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην HPTN 083 ήταν: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (82%), κεφαλαλγία (17%) και διάρροια (14%).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην HPTN 084 ήταν: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (38%), κεφαλαλγία (23%) και αύξηση των τρανσαμινασών (19%).

Οι SCARs SJS και TEN έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χορήγηση καμποτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την καμποτεγκραβίρη προσδιορίστηκαν από τις Φάσης III κλινικές μελέτες HPTN 083 και HPTN 084 και τα μετεγκριτικά δεδομένα. Στη μελέτη HPTN 083, ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία με το τυφλοποιημένο προϊόν της μελέτης ήταν 65 εβδομάδες και 2 ημέρες (1 ημέρα έως 156 εβδομάδες και 1 ημέρα), με συνολική έκθεση στην καμποτεγκραβίρη 3.270 ανθρωποέτη. Στη μελέτη HPTN 084, ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία με το τυφλοποιημένο προϊόν της μελέτης ήταν 64 εβδομάδες και 1 ημέρα (1 ημέρα έως 153 εβδομάδες και 1 ημέρα), με συνολική έκθεση στην καμποτεγκραβίρη 1.920 ανθρωποέτη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη καμποτεγκραβίρη σε ενήλικες και εφήβους παρατίθενται στον Πίνακα 4 ανά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 4. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα¹

Κατηγορία συστήματος οργάνων (SOC) κατά MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Μη φυσιολογικά όνειρα Αϋπνία Κατάθλιψη Άγχος
	Όχι συχνές	Απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός (ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα ψυχιατρική νόσο)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Υπνηλία Αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις (ως αντίδραση στις ενέσεις)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια
	Συχνές	Ναυτία Κοιλιακό άλγος ² Μετεωρισμός Έμετος
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα ³
	Όχι συχνές	Κνίδωση* Αγγειοοίδημα*
	Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο Stevens-Johnson*, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία ⁵ Αντιδράσεις στη θέση ένεσης ⁴ (άλγος και ευαισθησία, οξίδιο, σκλήρυνση)
	Συχνές	Αντίδραση στη θέση ένεσης ⁴ (οίδημα, μώλωπας, ερύθημα, θερμότητα, κνησμός, αναισθησία) Κόπωση Αίσθημα κακουχίας
	Όχι συχνές	Αντιδράσεις στη θέση ένεσης ⁴ (αιμάτωμα, δυσχρωματισμός, απόστημα)
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες
	Όχι συχνές	Αυξημένο σωματικό βάρος Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος

¹ Η συχνότητα των αναγνωρισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε όλες τις αναφερόμενες εμφανίσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών και δεν περιορίζεται σε αυτές που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες από τον ερευνητή.

² Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: άλγος άνω κοιλιακής χώρας και κοιλιακό άλγος.

³ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: εξάνθημα, ερυθριματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα.

⁴ Οι ISR που αναφέρονται στον πίνακα έχουν εμφανιστεί σε 2 ή περισσότερους συμμετέχοντες.

⁵ Η πυρεξία περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: πυρεξία και αίσθηση θερμού. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών πυρεξίας αναφέρθηκαν εντός μίας εβδομάδας από τις ενέσεις.

⁶ Σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή διαταραχή του βαδίσματος.

* Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τοπικές αντιδράσεις στη θέση ένεσης (ISRs)

Στην HPTN 083, το 2% των συμμετεχόντων διέκοψαν την καμποτεγκραβίρη λόγω ISRs. Από τις 20.286 ενέσεις, αναφέρθηκαν 8.900 ISRs. Συνολικά, 2.117 συμμετέχοντες έλαβαν τουλάχιστον μία ένεση. Από τους 1.740 (82%) συμμετέχοντες που εμφάνισαν τουλάχιστον μία ISR η μέγιστη βαρύτητα των ISRs που αναφέρθηκε ήταν ήπια (Βαθμού 1, 34% των συμμετεχόντων), μέτρια (Βαθμού 2, 46% των συμμετεχόντων) ή σοβαρή (Βαθμού 3, 3% των συμμετεχόντων). Η διάμεση διάρκεια των συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών ISRs ήταν 4 ημέρες. Το ποσοστό των συμμετεχόντων που ανέφεραν ISRs σε κάθε επίσκεψη και η βαρύτητα των ISRs μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

Στην HPTN 084, κανένας συμμετέχων δεν διέκοψε την καμποτεγκραβίρη λόγω ISRs. Από τις 13.068 ενέσεις, αναφέρθηκαν 1.171 ISRs. Συνολικά 1.519 συμμετέχοντες έλαβαν τουλάχιστον μία ένεση. Από τους 578 (38%) συμμετέχοντες που εμφάνισαν τουλάχιστον μία ISR, η μέγιστη βαρύτητα των ISRs που αναφέρθηκαν ήταν ήπια (Βαθμός 1, 25% των συμμετεχόντων), μέτρια (Βαθμός 2, 13% των συμμετεχόντων) ή σοβαρή (Βαθμός 3, < 1% των συμμετεχόντων). Η διάμεση διάρκεια των συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών ISRs ήταν 8 ημέρες. Το ποσοστό των συμμετεχόντων που ανέφεραν ISRs σε κάθε επίσκεψη και η βαρύτητα των ISRs γενικά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

Αυξημένο σωματικό βάρος

Στα χρονικά σημεία της εβδομάδας 41 και της εβδομάδας 97 στην HPTN 083, οι συμμετέχοντες που έλαβαν καμποτεγκραβίρη παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,2 kg (διατεταρτημοριακό εύρος [IQR] -1,0, 3,5, n=1623) και 2,41 kg (IQR, -0,9, 5,9 n=601) από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα του συνδυασμού φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης (TDF)/εμτρισιταβίνης (FTC) παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) και 1,0 kg (IQR, -1,9, 4,0 n=598) από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα.

Στα χρονικά σημεία της Εβδομάδας 41 και της Εβδομάδας 97 στην HPTN 084, οι συμμετέχοντες που έλαβαν καμποτεγκραβίρη παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1151) και 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0, n=216) από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα του συνδυασμού φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης (TDF)/εμτρισιταβίνης (FTC) παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) και 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218) από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα.

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Σε αμφότερες τις HPTN 083 και HPTN 084, ένα παρόμοιο ποσοστό συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης και του συνδυασμού TDF/FTC παρατηρήθηκε ότι είχαν αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών (ALT/AST) και οι μέγιστες αυξήσεις μετά την έναρξη ήταν κυρίως Βαθμού 1 και 2. Στην HPTN 083, ο αριθμός των συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης

έναντι του TDF/FTC οι οποίοι μετά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν μέγιστα επίπεδα ALT Βαθμού 3 ή 4 ήταν 40 (2%) έναντι 44 (2%) ή AST Βαθμού 3 ή 4 ήταν 68 (3%) έναντι 79 (3%), αντίστοιχα. Στην HPTN 084, ο αριθμός των συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης έναντι του TDF/FTC οι οποίοι μετά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν μέγιστα επίπεδα ALT Βαθμού 3 ή 4 ήταν 12 (< 1%) έναντι 18 (1%) και AST Βαθμού 3 και 4 ήταν 15 (< 1%) έναντι 14 (< 1%), αντίστοιχα.

Λίγοι συμμετέχοντες σε αμφότερες τις ομάδες της καμποτεγκραβίρης και του συνδυασμού TDF/FTC εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένης AST ή ALT που οδήγησαν σε διακοπή του προϊόντος της μελέτης. Στην HPTN 083, ο αριθμός των συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης έναντι του TDF/FTC οι οποίοι διέκοψαν λόγω αυξημένης ALT ήταν: 29 (1%) έναντι 31 (1%) και λόγω αυξημένης AST ήταν 7 (< 1%) έναντι 8 (< 1%), αντίστοιχα. Στην HPTN 084, ο αριθμός των συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης έναντι του TDF/FTC οι οποίοι διέκοψαν λόγω αυξημένης ALT ήταν 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) και δεν υπήρξαν διακοπές λόγω αυξημένης AST.

Έφηβοι

Με βάση τα δεδομένα από δύο ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες (HPTN 083-01 και HPTN 084-01) σε 64 εφήβους μη προσβεβλημένους από τον HIV που διέτρεχαν κίνδυνο (και βάρους ≥ 35 kg κατά την ένταξη) και λάμβαναν καμποτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφαλείας στους εφήβους σε σύγκριση με το προφίλ ασφαλείας που έχει τεκμηριωθεί στους ενήλικες που λάμβαναν καμποτεγκραβίρη για PrEP έναντι του HIV-1 στις μελέτες HPTN 083 και HPTN 084.

Με βάση τα δεδομένα από την ανάλυση της Εβδομάδας 16 της μελέτης MOCHA σε εφήβους προσβεβλημένους από τον HIV (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και βάρους ≥ 35 kg) που λάμβαναν βασική συνδυαστική αντιρετροϊκή θεραπεία, δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφαλείας σε εφήβους με την προσθήκη από του στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης ακολουθούμενης από ενέσιμη καμποτεγκραβίρη (n=29) σε σύγκριση με το προφίλ ασφαλείας που έχει τεκμηριωθεί με την καμποτεγκραβίρη στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με Apretude. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το άτομο θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση αναλόγως των αναγκών.

Η καμποτεγκραβίρη είναι γνωστό ότι συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να βοηθήσει στην απομάκρυνση του φαρμακευτικού προϊόντος από τον οργανισμό. Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ένεση Apretude θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρατεταμένη έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν μετά από μία ένεση (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικό για συστηματική χρήση, αναστολέας ιντεγκράσης, κωδικός ATC: J05AJ04.

Μηχανισμός δράσης

Η καμποτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του HIV.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ικκή δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η καμποτεγκραβίρη παρουσίασε αντι-ικκή δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 φυσικού τύπου με μέση συγκέντρωση καμποτεγκραβίρης απαραίτητη για τη μείωση των τιμών της ιικής αντιγραφής κατά 50% (EC_{50}) της τάξεως των 0,22 nM στα μονοκύτταρα κύτταρα περιφερικής κυκλοφορίας (PBMC), 0,74 nM στα 293T κύτταρα και 0,57 nM στα MT-4 κύτταρα. Η καμποτεγκραβίρη επέδειξε αντι-ικκή δράση σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ενός πάνελ 24 κλινικά απομονωμένων στελεχών HIV-1 (τρία από κάθε έναν από τους υποτύπους A, B, C, D, E, F και G της ομάδας M και 3 της ομάδας O) με τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 0,02 nM έως 1,06 nM για τον HIV-1. Οι τιμές EC_{50} της καμποτεγκραβίρης έναντι τριών κλινικά απομονωμένων στελεχών του HIV-2 κυμαίνονταν από 0,10 nM έως 0,14 nM.

Αντι-ικκή δράση σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Κανένα φαρμακευτικό προϊόν με εγγενή δράση κατά του HIV δεν ήταν ανταγωνιστικό έναντι της αντιρετροϊκής δράσης της καμποτεγκραβίρης (διενεργήθηκαν *in vitro* αξιολογήσεις σε συνδυασμό με ριλπιβιρίνη, λαμβουδίνη, τενοφοβίρη και εμτρισιταβίνη).

Αντοχή in vitro

Απομόνωση από HIV-1 φυσικού τύπου και δράση έναντι ανθεκτικών στελεχών: Κατά τη διέλευση του στελέχους ΠΙΒ διάρκειας 112 ημερών δεν παρατηρήθηκαν ιοί με αύξηση της EC_{50} της καμποτεγκραβίρης > 10 φορές. Μετά τη διέλευση HIV-1 φυσικού τύπου (με πολυμορφισμό T124A) παρουσία καμποτεγκραβίρης, προέκυψαν οι ακόλουθες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (IN): Q146L (εύρος πολλαπλάσιου της μεταβολής 1,3-4,6), S153Y (εύρος πολλαπλάσιου της μεταβολής 2,8-8,4) και I162M (πολλαπλάσιο της μεταβολής = 2,8). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ανίχνευση του T124A αποτελεί επιλογή μίας προϋπάρχουσας παραλλαγής μειωπιφίας που δεν παρουσιάζει διαφορετική ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Καμία υποκατάσταση αμινοξέων στην περιοχή της ιντεγκράσης δεν επιλέχτηκε κατά τη διέλευση του κλώνου NL-432 του HIV-1 φυσικού τύπου παρουσία 6,4 nM καμποτεγκραβίρης έως την Ημέρα 56.

Μεταξύ των πολλαπλών μεταλλαγμένων στελεχών, το υψηλότερο πολλαπλάσιο μεταβολής παρατηρήθηκε με τα στελέχη που περιέχουν τη μετάλλαξη Q148K ή Q148R. Οι E138K/Q148H που οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 0,92 φορές, αλλά οι E138K/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας κατά 12 φορές και οι E138K/Q148K οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 81 φορές. Οι G140C/Q148R και G140S/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 22 και 12 φορές, αντίστοιχα. Παρότι η N155H δεν μετέβαλε την ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη, οι N155H/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 61 φορές. Άλλα πολλαπλά μεταλλαγμένα στελέχη που οδήγησαν σε FC μεταξύ 5 και 10, είναι τα εξής: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) και E92Q/N155H (FC=5,3).

Αντοχή in vivo

HPTN 083

Στην κύρια ανάλυση της μελέτης HPTN 083, παρατηρήθηκαν 13 παρεμπόπτουσες λοιμώξεις στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης και 39 παρεμπόπτουσες λοιμώξεις στο σκέλος του συνδυασμού φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης (TDF)/εμτρισιταβίνης (FTC). Στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης, εμφανίστηκαν 5 παρεμπόπτουσες λοιμώξεις κατά τη λήψη ενέσεων

καμποτεγκραβίρης ως PrEP, εκ των οποίων 4 συμμετέχοντες έλαβαν ενέσεις εντός προγράμματος και 1 συμμετέχων έλαβε μία ένεση εκτός προγράμματος. Πέντε παρεμπíπτουσες λοιμώξεις εμφανίστηκαν ≥ 6 μήνες μετά την τελευταία δόση καμποτεγκραβίρης ως PrEP. Τρεις παρεμπíπτουσες λοιμώξεις εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής περιόδου με χορήγηση από του στόματος.

Γονοτυπικός και φαινοτυπικός προσδιορισμός του HIV επιχειρήθηκε στην πρώτη επίσκεψη κατά την οποία το ιικό φορτίο του HIV ήταν > 500 αντίγραφα/mL. Από τις 13 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης, 4 συμμετέχοντες είχαν μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI. Στο σκέλος του συνδυασμού TDF/FTC, στους 4 συμμετέχοντες με αντοχή σε NRTI (συμπεριλαμβανομένων 3 με αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων) συμπεριλαμβάνονταν 3 με M184V/I και ένας με K65R.

Κανένας από τους 5 συμμετέχοντες που μολύνθηκαν μετά από παρατεταμένη διακοπή της χορήγησης της καμποτεγκραβίρης δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI. Για έναν από τους 5 συμμετέχοντες δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί ο γονότυπος ή ο φαινότυπος με μόνο 770 αντίγραφα/mL HIV-1 RNA. Δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί ο φαινότυπος της ιντεγκράσης για έναν από τους υπόλοιπους 4 συμμετέχοντες. Οι υπόλοιποι 3 συμμετέχοντες διατήρησαν την ευαισθησία σε όλους τους INSTI.

Τρεις συμμετέχοντες μολύνθηκαν κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής φάσης με από στόματος χορήγηση, προτού λάβουν ενέσεις καμποτεγκραβίρης. Ένας συμμετέχων με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI και ήταν ευαίσθητος σε όλους τους INSTI. Δύο συμμετέχοντες με ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις καμποτεγκραβίρης είχαν μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI. Ο πρώτος συμμετέχων είχε τις μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R και E157Q. Δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός του φαινότυπου της ιντεγκράσης. Ο δεύτερος συμμετέχων είχε τις μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI E138A και Q148R. Αυτός ο ιός ήταν ανθεκτικός στην καμποτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=5,92) αλλά ευαίσθητος στη ντολουτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=1,69).

Πέντε συμμετέχοντες μολύνθηκαν από τον HIV-1, παρά την έγκαιρη λήψη ενέσεων καμποτεγκραβίρης στους 4 συμμετέχοντες και τη λήψη μίας ένεσης εκτός προγράμματος στον έναν συμμετέχοντα. Σε δύο συμμετέχοντες το ιικό φορτίο ήταν πολύ χαμηλό για να αναλυθεί. Ο τρίτος συμμετέχων δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI στην πρώτη επίσκεψη ανίχνευσης της ιαμίας (Εβδομάδα 17) αλλά είχε τη μετάλλαξη R263K 112 και 117 ημέρες αργότερα. Παρότι ο φαινότυπος δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί 112 ημέρες αργότερα, ο φαινότυπος την ημέρα 117 έδειξε ότι αυτός ο ιός ήταν ευαίσθητος τόσο στην καμποτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=2,32) όσο και στην ντολουτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=2,29). Ο τέταρτος συμμετέχων είχε τις μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI G140A και Q148R. Ο φαινότυπος έδειξε αντοχή στην καμποτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=13) αλλά ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=2,09). Ο πέμπτος συμμετέχων δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI.

Εκτός από τις 13 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις, ένας ακόμη συμμετέχων είχε λοίμωξη από τον HIV-1 κατά την ένταξη και δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI εκείνη τη στιγμή. Ωστόσο, 60 ημέρες αργότερα, ανιχνεύτηκαν οι μεταλλάξεις αντοχής στους INSTI E138K και Q148K. Δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός του φαινότυπου.

Μετά την κύρια ανάλυση, διεξήχθη εκτεταμένος αναδρομικός ιολογικός έλεγχος για τον καλύτερο προσδιορισμό του χρόνου μόλυνσης από τον HIV. Ως αποτέλεσμα, μία από τις 13 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις σε έναν συμμετέχοντα που έλαβε έγκαιρα ενέσεις καμποτεγκραβίρης προσδιορίστηκε ότι ήταν προϋπάρχουσα λοίμωξη.

HPTN 084

Στην κύρια ανάλυση της μελέτης HPTN 084, παρατηρήθηκαν 4 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης και 36 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις στο σκέλος του συνδυασμού TDF/FTC.

Στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης, εμφανίστηκαν 2 παρεμπύπτουσες λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της λήψης των ενέσεων. Ο ένας συμμετέχων έλαβε 3 ενέσεις καμποτεγκραβίρης καθυστερημένα ενώ και οι δύο δεν είχαν τηρήσει την από του στόματος αγωγή με καμποτεγκραβίρη.

Δύο παρεμπύπτουσες λοιμώξεις εμφανίστηκαν μετά την τελευταία δόση της από στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης. Και οι δύο συμμετέχοντες δεν είχαν τηρήσει την από στόματος αγωγή με καμποτεγκραβίρη. Η πρώτη επίσκεψη με θετικότητα στον HIV πραγματοποιήθηκε περίπου 11 εβδομάδες μετά την ένταξη για τον έναν συμμετέχοντα και 57 εβδομάδες μετά την ένταξη για τον άλλο.

Γονοτυπικός προσδιορισμός του HIV επιχειρήθηκε στην πρώτη επίσκεψη κατά την οποία το ιικό φορτίο του HIV ήταν > 500 αντίγραφα/mL (πρώτη επίσκεψη με ιαμμία). Τα αποτελέσματα του γονοτυπικού προσδιορισμού του HIV ήταν διαθέσιμα για 3 από τους 4 συμμετέχοντες στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης. Δεν ανιχνεύθηκαν μείζονες μεταλλάξεις αντοχής στους INSTI.

Τα αποτελέσματα του γονοτυπικού προσδιορισμού του HIV ήταν διαθέσιμα για 33 από τις 36 παρεμπύπτουσες λοιμώξεις στην ομάδα του συνδυασμού TDF/FTC. Ένας συμμετέχων είχε μία μείζονα μετάλλαξη σε NRTI (M184V). Αυτός ο συμμετέχων είχε επίσης αντοχή σε NNRTI με τη μετάλλαξη K103N. Άλλοι εννέα συμμετέχοντες είχαν αντοχή σε NNRTI (7 είχαν τη μετάλλαξη K103N, μόνο ή μαζί με E138A ή P225H, 1 είχε τη μετάλλαξη K101E μόνο και 1 είχε τη μετάλλαξη E138K μόνο).

Μετά την κύρια ανάλυση, διεξήχθη εκτεταμένος αναδρομικός ιολογικός έλεγχος για τον καλύτερο προσδιορισμό του χρόνου μόλυνσης από τον HIV-1. Ως αποτέλεσμα, 1 από τις 4 παρεμπύπτουσες λοιμώξεις από τον HIV-1 σε συμμετέχοντες που έλαβαν καμποτεγκραβίρη προσδιορίστηκε ότι ήταν προϋπάρχουσα λοίμωξη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της καμποτεγκραβίρης για την PrEP έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες (1:1), διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, δύο σκελών, ελεγχόμενες μελέτες. Η αποτελεσματικότητα της καμποτεγκραβίρης συγκρίθηκε με εκείνη της ημερήσιας από στόματος χορήγησης του συνδυασμού φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης (TDF)/εμτρισιταβίνης (FTC).

Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη καμποτεγκραβίρης ξεκίνησαν την εισαγωγική φάση από στόματος χορήγησης με ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης 30 mg και εικονικό φάρμακο κάθε ημέρα, για έως 5 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ενδομυϊκή (IM) ένεση καμποτεγκραβίρης (εφάπαξ ένεση 600 mg τους μήνες 1, 2 και κάθε 2 μήνες στη συνέχεια) μαζί με ένα δισκίο εικονικού φαρμάκου κάθε ημέρα. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη θεραπείας με TDF/FTC ξεκίνησαν από στόματος λήψη TDF 300 mg/FTC 200 mg και εικονικού φαρμάκου για έως 5 εβδομάδες, ακολουθούμενη από τη χορήγηση TDF 300 mg/FTC 200 mg την ημέρα από στόματος μαζί με ένεση εικονικού φαρμάκου (IM) (3 mL, 20% ενέσιμο γαλάκτωμα λιπιδίων τους μήνες 1, 2 και κάθε 2 μήνες στη συνέχεια).

HPTN 083

Στην HPTN 083, μια μελέτη μη κατωτερότητας, 4.566 ταυτοφυλικοί (cisgender) άνδρες και διεμφυλικές (transgender) γυναίκες που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 και έλαβαν καμποτεγκραβίρη (n=2.281) ή TDF/FTC (n=2.285) ως τυφλοποιημένα φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης έως την Εβδομάδα 153.

Στην έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 26 έτη, το 12% ήταν διεμφυλικές γυναίκες, το 72% ήταν μη λευκοί, το 67% ήταν < 30 ετών και $< 1\%$ ήταν άνω των 60 ετών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των παρεμπύπτουσών λοιμώξεων από HIV στους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη από στόματος καμποτεγκραβίρης και ενέσεων καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με την από στόματος λήψη TDF/FTC (διορθωμένο για την πρόωρη

διακοπή). Η κύρια ανάλυση κατέδειξε την ανωτερότητα της καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με τη θεραπεία με TDF/FTC με 66% μείωση του κινδύνου προσβολής από παρεμπύπτουσα λοίμωξη από τον HIV, αναλογία κινδύνου (95% CI) 0,34 (0,18, 0,62). Ο περαιτέρω έλεγχος αποκάλυψε ότι μία από τις λοιμώξεις υπό θεραπεία με καμποτεγκραβίρη ήταν προϋπάρχουσα, οδηγώντας έτσι σε 69% μείωση του κινδύνου παρεμπύπτουσας λοίμωξης σε σχέση με τη θεραπεία με TDF/FTC (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5 Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: Σύγκριση των ποσοστών των παρεμπύπτουσών λοιμώξεων από HIV κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης στη μελέτη HPTN 083 (mITT, εκτεταμένος, αναδρομικός ιολογικός έλεγχος)

	Καμποτεγκραβίρη (N=2.278)	TDF/FTC (N=2.281)	Τιμή p για την ανωτερότητα
Ανθρωποέτη	3.211	3.193	
Παρεμπύπτουσες λοιμώξεις από τον HIV-1 (ποσοστό επίπτωσης ανά 100 ανθρωποέτη)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,31 (0,16, 0,58)		p=0,0003

¹Μετά την κύρια ανάλυση, διεξήχθη εκτεταμένος αναδρομικός ιολογικός έλεγχος για τον καλύτερο προσδιορισμό του χρόνου μόλυνσης από τον HIV. Ως αποτέλεσμα, μία από τις 13 παρεμπύπτουσες λοιμώξεις υπό καμποτεγκραβίρη προσδιορίστηκε ότι ήταν προϋπάρχουσα λοίμωξη. Η αρχική αναλογία κινδύνου (95% CI) από την κύρια ανάλυση είναι 0,34 (0,18, 0,62).

Τα ευρήματα από όλες τις αναλύσεις υποομάδων ήταν σε συμφωνία με τη συνολική προστατευτική επίδραση, με χαμηλότερο ποσοστό παρεμπύπτουσών λοιμώξεων από HIV-1 στους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού TDF/FTC (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6 Ποσοστό παρεμπύπτουσών λοιμώξεων από HIV-1 ανά υποομάδα στη μελέτη HPTN 083 (mITT, εκτεταμένος, αναδρομικός ιολογικός έλεγχος)

Υποομάδα	Καμποτεγκραβίρη, Επίπτωση ανά 100 ανθρωποέτη	Καμποτεγκρ αβίρη, ανθρωποέτη	TDF/FTC Επίπτωση ανά 100 ανθρωποέτη	TDF/FTC ανθρωποέτη	HR (95% CI)
Ηλικία					
< 30 ετών	0,47	2.110	1,66	1.987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 ετών	0,18	1.101	0,50	1.206	0,39 (0,08, 1,84)
Φύλο					
MSM	0,35	2.836	1,14	2.803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
Φυλή (ΗΠΑ)					
Μαύροι	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Μη μαύροι	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
Περιοχή					
ΗΠΑ	0,26	1.528	1,33	1.504	0,21 (0,07, 0,60)
Λατινική Αμερική	0,49	1.020	1,09	1.011	0,47 (0,17, 1,35)
Ασία	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
Αφρική	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

MSM = ταυτοφυλικοί άντρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άντρες

TGW = διεμφυλικές γυναίκες που έχουν σεξουαλική επαφή με άντρες

HPTN 084

Στην HPTN 084, μια μελέτη ανωτερότητας, 3.224 ταυτοφυλικές γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 και έλαβαν καμποτεγκραβίρη (n=1.614) ή TDF/FTC (n=1.610) ως τυφλοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης έως την Εβδομάδα 153.

Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των συμμετεχουσών ήταν 25 έτη, > 99% ήταν μη λευκές, > 99% ήταν ταυτοφυλικές γυναίκες και το 49% ήταν < 25 ετών, με μέγιστη ηλικία τα 45 έτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV στους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη από στόματος καμποτεγκραβίρης και ενέσεων καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με την από στόματος λήψη TDF/FTC (διορθωμένο για την πρόωρη διακοπή). Η κύρια ανάλυση κατέδειξε την ανωτερότητα της καμποτεγκραβίρης ($p < 0,0001$) σε σύγκριση με τη θεραπεία με TDF/FTC με 88% μείωση του κινδύνου προσβολής από παρεμπιπτουσα λοίμωξη από τον HIV-1, αναλογία κινδύνου (95% CI) 0,12 (0,05, 0,31). Ο περαιτέρω έλεγχος αποκάλυψε ότι 1 από τις λοιμώξεις υπό θεραπεία με καμποτεγκραβίρη ήταν προϋπάρχουσα, οδηγώντας έτσι σε 90% μείωση του κινδύνου παρεμπιπτουσας λοίμωξης από τον HIV-1 σε σχέση με τη θεραπεία με TDF/FTC (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 7 Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στη μελέτη HPTN 084: Σύγκριση των ποσοστών των παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης (mITT, εκτεταμένος, αναδρομικός ιολογικός έλεγχος)

	Καμποτεγκραβίρη (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Τιμή p για την ανωτερότητα
<u>Ανθρωποέτη</u>	1.960	1.946	
Παρεμπιπτουσες λοιμώξεις από τον HIV-1 (ποσοστό επίπτωσης ανά 100 ανθρωποέτη)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,10 (0,04, 0,27)		$p < 0,0001$

¹Μετά την κύρια ανάλυση, διεξήχθη εκτεταμένος αναδρομικός ιολογικός έλεγχος για τον καλύτερο προσδιορισμό του χρόνου μόλυνσης από τον HIV-1. Ως αποτέλεσμα, 1 από τις 4 παρεμπιπτουσες λοιμώξεις από τον HIV-1 σε συμμετέχοντες που έλαβαν καμποτεγκραβίρη προσδιορίστηκε ότι ήταν προϋπάρχουσα λοίμωξη. Η αρχική αναλογία κινδύνου διορθωμένη ως προς την πρόωρη διακοπή (95% CI) από την κύρια ανάλυση είναι 0,12 (0,05, 0,31).

Τα ευρήματα από τις εκ των προτέρων προγραμματισμένες αναλύσεις υποομάδων ήταν σε συμφωνία με τη συνολική προστατευτική επίδραση, με χαμηλότερο ποσοστό παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV-1 στους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού TDF/FTC (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8 Ποσοστό παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV-1 ανά υποομάδα στη μελέτη HPTN 084 (mITT, εκτεταμένος, αναδρομικός ιολογικός έλεγχος)

Υποομάδα	Καμποτεγκραβίρη, Επίπτωση ανά 100 ανθρωποέτη	Καμποτεγκρ αβίρη, ανθρωποέτη	TDF/FTC Επίπτωση ανά 100 ανθρωποέτη	TDF/FTC ανθρωποέτη	HR (95% CI)
Ηλικία					
< 25 ετών	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03, 0,46)
≥ 25 ετών	0,09	1.093	1,46	1.093	0,09 (0,02, 0,49)
ΔΜΣ					
< 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)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τις ενέσεις Apretude σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, στην πρόληψη της λοίμωξης από τον HIV-1.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με λοίμωξη από τον HIV. Η φαρμακοκινητική διακύμανση της καμποτεγκραβίρης είναι μέτρια έως υψηλή. Σε άτομα με HIV-λοίμωξη που συμμετείχαν σε μελέτες Φάσης III, το CVb% μεταξύ των συμμετεχόντων για τη C_{tau} κυμαινόταν από 39 έως 48%. Υψηλότερη διακύμανση μεταξύ των συμμετεχόντων, που κυμαινόταν από 65 έως 76%, παρατηρήθηκε με την εφάπαξ χορήγηση μακράς δράσης ένεσης καμποτεγκραβίρης.

Πίνακας 9 Παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την από του στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης μία φορά την ημέρα και μετά την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με ενδομυϊκές ενέσεις κάθε μήνα και κάθε 2 μήνες σε ενήλικες

Φάση χορήγησης δόσης	Δοσολογικό σχήμα:	Γεωμετρικός μέσος όρος (5°, 95° εκατοστημόριο) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)
Εισαγωγική φάση με χορήγηση από το στόμα ³ (Προαιρετική)	30 mg άπαξ ημερησίως	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Αρχική ένεση ⁴	600 mg IM αρχική δόση	1.591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Ένεση κάθε 2 μήνες ⁵	600 mg IM κάθε 2 μήνες	3.764 (2.431, 5.857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

¹ Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής (ΦΚ) βασίστηκαν σε μεμονωμένες post-hoc εκτιμήσεις από μοντέλα πληθυσμιακής ΦΚ για άτομα σε μελέτες θεραπείας Φάσης III.

² tau είναι το μεσοδιάστημα των δόσεων: 24 ώρες για την από του στόματος χορήγηση, 1 μήνας για την αρχική ένεση και 2 μήνες για τις ανά 2 μήνες IM ενέσεις του ενέσιμου αιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης.

³ Οι τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων κατά την εισαγωγική φάση χορήγησης από το στόμα αντιπροσωπεύουν σταθερή κατάσταση.

⁴ Οι τιμές C_{max} στην αρχική ένεση αντικατοπτρίζουν κυρίως την από του στόματος χορήγηση επειδή η αρχική ένεση χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με την τελευταία από του στόματος δόση. Ωστόσο, οι τιμές AUC_(0-tau) και C_{tau} αντικατοπτρίζουν την αρχική ένεση. Όταν χορηγήθηκε χωρίς εισαγωγική φάση από του στόματος χορήγησης σε άτομα με HIV-λοίμωξη (n = 110), ο παρατηρηθείς γεωμετρικός μέσος όρος της C_{max} της καμποτεγκραβίρης (5°, 95° εκατοστημόριο) (1 εβδομάδα μετά την αρχική ένεση) ήταν 1,89 mcg/mL (0,438, 5,69) και της C_{tau} ήταν 1,43 mcg/mL (0,403, 3,90).

⁵ Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής αντιπροσωπεύουν τη σταθερή κατάσταση.

Απορρόφηση

Η ένεση καμποτεγκραβίρης επιδεικνύει φαρμακοκινητική που περιορίζεται από την απορρόφηση, διότι η καμποτεγκραβίρη απορροφάται βραδέως στη συστηματική κυκλοφορία από τον γλουτιαίο μυ, οδηγώντας σε διατηρούμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή δόση 600 mg, οι συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα είναι ανιχνεύσιμες την πρώτη ημέρα με διάμεσες συγκεντρώσεις καμποτεγκραβίρης στις 4 ώρες μετά τη δόση 0,290 μg/mL, που είναι πάνω από την *in vitro* PA-IC90 των 0,166 μg/mL, και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε διάμεσο T_{max} 7 ημερών. Οι στοχευόμενες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται μετά την αρχική ενδομυϊκή (IM) ένεση (βλ. Πίνακα 9). Η καμποτεγκραβίρη έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα σε διάστημα έως 52 εβδομάδων ή μεγαλύτερο μετά από εφάπαξ χορήγηση ένεσης.

Κατανομή

Η καμποτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (περίπου > 99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, σύμφωνα με δεδομένα *in vitro*. Μετά τη χορήγηση δισκίων από στόματος, ο μέσος φαινόμενος από στόματος όγκος κατανομής (V_z/F) στο πλάσμα είναι 12,3 L. Στον άνθρωπο, η εκτίμηση του V_c/F της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα ήταν 5,27 L και του V_p/F ήταν 2,43 L. Αυτές οι εκτιμήσεις του όγκου, σε συνδυασμό με την υπόθεση της υψηλής F , υποδηλώνουν μερική κατανομή της καμποτεγκραβίρης στον εξωκυττάριο χώρο.

Η καμποτεγκραβίρη είναι παρούσα στο γυναικείο και στο αντρικό γεννητικό σύστημα, μετά από εφάπαξ IM ένεση 600 mg, όπως παρατηρήθηκε σε μία μελέτη με υγιείς συμμετέχοντες ($n=15$). Οι διάμεσες συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης την Ημέρα 3 (το πρώτο δείγμα ιστού για ανάλυση PK) ήταν 0,49 µg/mL στον τραχηλικό ιστό, 0,29 µg/mL στο τραχηλοκολπικό υγρό, 0,37 µg/mL στον κολπικό ιστό, 0,32 µg/mL στον ιστό από το ορθό και 0,69 µg/mL στο υγρό από το ορθό, που είναι πάνω από την *in vitro* PA-IC90.

In vitro, η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1, του OATP2B1, του OATP1B3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT1).

Βιομετασχηματισμός

Η καμποτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως από την UGT1A1 και σε μικρό βαθμό από την UGT1A9. Η καμποτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας > 90% του συνολικού ραδιενεργού άνθρακα στο πλάσμα. Μετά την από στόματος χορήγηση στον άνθρωπο, η καμποτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης καμποτεγκραβίρης είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το 47% της συνολικής από στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη καμποτεγκραβίρη στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στο μη απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν ή στην χολική απέκκριση του συζευγμένου γλυκουρονιδίου, το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση προς σχηματισμό της μητρικής ουσίας στον εντερικό αυλό. Η καμποτεγκραβίρη ανιχνεύτηκε σε δείγματα χολής στον δωδεκαδάκτυλο. Ο γλυκουρονιδικός μεταβολίτης ανιχνεύτηκε επίσης σε ορισμένα, αλλά όχι σε όλα, τα δείγματα χολής του δωδεκαδάκτυλου. Το 27% της συνολικής από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως γλυκουρονιδικός μεταβολίτης (75% του απεκκρινόμενου με τα ούρα ραδιενεργού κλάσματος, 20% της συνολικής δόσης).

Η καμποτεγκραβίρη δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό αναστολέα των ακόλουθων ενζύμων και μεταφορέων: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 και UGT2B17, P-gp, BCRP, αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, μεταφορέας εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1, MATE 2-K, πρωτεΐνη αντοχής σε πολλαπλά φάρμακα (MRP) 2 ή MRP4.

Αποβολή

Η μέση φαινόμενη ημίσεια ζωή τελικής φάσης της καμποτεγκραβίρης περιορίζεται από τον ρυθμό απορρόφησης και εκτιμάται ότι είναι 5,6 έως 11,5 εβδομάδες μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης με IM ένεση. Η σημαντικά μεγαλύτερη φαινόμενη ημίσεια ζωή σε σύγκριση με την από στόματος χορήγηση αντικατοπτρίζει την αποβολή από τη θέση της ένεσης στη συστηματική κυκλοφορία. Η φαινόμενη CL/F ήταν 0,151 l/h.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην καμποτεγκραβίρη στο πλάσμα αυξάνεται κατά τρόπο ανάλογο ή ελαφρώς λιγότερο από ανάλογο της δόσης μετά από εφάπαξ χορήγηση και επαναλαμβανόμενες IM ενέσεις δόσεων που κυμαίνονται από 100 έως 800 mg.

Πολυμορφισμοί

Σε μία μετα-ανάλυση μελετών με υγιείς συμμετέχοντες και συμμετέχοντες με HIV-λοίμωξη, οι συμμετέχοντες με HIV-λοίμωξη με γονότυπους UGT1A1 που σχετίζονται με μειωμένο μεταβολισμό της καμποτεγκραβίρης εμφάνισαν μέση αύξηση κατά 1,2 φορές των AUC, C_{max} και C_{tau} της καμποτεγκραβίρης σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση ένεσης μακράς δράσης, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με γονότυπους που σχετίζονται με φυσιολογικό μεταβολισμό μέσω του UGT1A1. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με πολυμορφισμούς του UGT1A1.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα στη μελέτη HPTN 083 με βάση το φύλο, συμπεριλαμβανομένων των ταυτοφυλικών αντρών και των διεμφυλικών γυναικών με ή χωρίς χρήση θεραπείας με ορμόνες του άλλου φύλου. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο.

Φυλή

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη φυλή.

Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του ΔΜΣ στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τον ΔΜΣ.

Εφηβοι

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των εφήβων συμμετεχόντων και των ενηλίκων συμμετεχόντων με λοίμωξη και χωρίς λοίμωξη από τον HIV-1 από το πρόγραμμα ανάπτυξης της καμποτεγκραβίρης. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους εφήβους με σωματικό βάρος ≥ 35 kg.

Πίνακας 10 Παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την από του στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης μία φορά την ημέρα, και την έναρξη και τη συνέχιση ενδομυϊκών ενέσεων ανά 2 μήνες σε εφήβους συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών (≥ 35 kg)

Φάση χορήγησης δόσης	Δοσολογικό σχήμα:	Γεωμετρικός μέσος όρος (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (μg•h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)
Εισαγωγική φάση με χορήγηση από το στόμα ³ (Προαιρετική)	30 mg άπαξ ημερησίως	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2,10,5)
Αρχική ένεση ⁴	600 mg IM αρχική δόση	2.085 (1.056,4.259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, -3.74)
Ένεση κάθε 2 μήνες ⁵	600 mg IM κάθε 2 μήνες	5.184 (3.511, 7.677)	5.1 (3.1,8,2)	2,5 (1,3,4,2)

¹ Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής (ΦΚ) βασίστηκαν σε μεμονωμένες εκ των υστέρων εκτιμήσεις από μοντέλα ΦΚ πληθυσμού τόσο σε έναν πληθυσμό εφήβων (n=147) με HIV-λοίμωξη και σωματικό βάρος 35.2-98.5 kg, όσο και σε έναν μη μολυσμένο από τον ιό HIV πληθυσμό εφήβων (n=62) βάρους 39,9-167 kg.

- ² tau είναι το μεσοδιάστημα των δόσεων: 24 ώρες για την από του στόματος χορήγηση, 1 μήνας για την αρχική ένεση, 2 μήνες για τις ανά 2 μήνες IM ενέσεις του ενέσιμου αιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης.
- ³ Οι τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων κατά την εισαγωγική φάση χορήγησης από το στόμα αντιπροσωπεύουν σταθερή κατάσταση.
- ⁴ Οι τιμές C_{max} στην αρχική ένεση αντικατοπτρίζουν κυρίως την από του στόματος χορήγηση επειδή η αρχική ένεση χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με την τελευταία από του στόματος δόση. Ωστόσο, οι τιμές $AUC_{(0-tau)}$ και C_{tau} αντικατοπτρίζουν την αρχική ένεση.
- ⁵ Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής αντιπροσωπεύουν τη σταθερή κατάσταση.

Παιδιά

Η φαρμακοκινητική και οι συνιστώμενες δόσεις της καμποτεγκραβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με βάρος μικρότερο από 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής της καμποτεγκραβίρης δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την καμποτεγκραβίρη σε άτομα ηλικίας > 65 ετών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 έως < 30 mL/min που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση) και αντίστοιχων υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (τα οποία δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και αντίστοιχων υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία A ή B κατά Child-Pugh). Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (βαθμολογία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος χρησιμοποιώντας *in vitro* δοκιμασίες σε βακτήρια και καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, καθώς και σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε τρωκτικά. Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε καμποτεγκραβίρη από στόματος σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα (> 20 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση (MRHD) των 30 mg/ημέρα από στόματος).

Σε μία μελέτη ανάπτυξης του εμβρύου δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς εκβάσεις στην ανάπτυξη μετά την από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης σε κυοφορούντα κουνέλια σε τοξική για τη μητέρα δόση έως 2.000 mg/kg/ημέρα (0,66 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην από στόματος MRHD) ή σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα (> 30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην από στόματος MRHD). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (μειωμένο σωματικό βάρος) με την από στόματος δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα. Μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους έδειξαν ότι η καμποτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να ανιχνευτεί στον εμβρυϊκό ιστό.

Σε προγεννητικές και μεταγεννητικές (PPN) μελέτες σε αρουραίους, η καμποτεγκραβίρη προκάλεσε, κατά τρόπο αναπαραγωγίμο, καθυστέρηση στην έναρξη του τοκετού και αύξηση του αριθμού των

θνησιγενών εμβρύων και των θανάτων των νεογνών στην από στόματος δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα (> 30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην από στόματος MRHD). Με τη χαμηλότερη δόση των 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην από στόματος MRHD), η καμποτεγκραβίρη δεν συσχετίστηκε με καθυστερημένο τοκετό ή νεογνική θνησιμότητα. Σε μελέτες σε κουνέλια και αρουραίους δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην επιβίωση κατά τη γέννηση των εμβρύων με καισαρική τομή. Δεδομένης της αναλογίας της έκθεσης, η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης ημερήσιας θεραπείας με υψηλές δόσεις καμποτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από στόματος σε αρουραίους (26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (39 εβδομάδες). Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους ή πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε καμποτεγκραβίρη από στόματος σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα ή 500 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη της τοξικότητας σε πιθήκους διάρκειας 14 ημερών και 28 ημερών, παρατηρήθηκαν γαστρεντερικές (GI) επιδράσεις (απώλεια σωματικού βάρους, έμεση, πολτώδη/υδαρή κόπρανα και μέτρια έως σοβαρή αφυδάτωση) οι οποίες οφείλονταν στην τοπική χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος (από του στόματος) και όχι σε συστηματική τοξικότητα.

Σε μία 3-μηνιαία μελέτη σε αρουραίους, όταν η καμποτεγκραβίρη χορηγήθηκε με μηνιαία υποδόρια (SC) ένεση (έως 100 mg/kg/δόση), μηνιαία IM ένεση (έως 75 mg/kg/δόση) ή εβδομαδιαία SC ένεση (100 mg/kg/δόση), δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ή νέες τοξικότητες σε όργανα-στόχους (σε εκθέσεις >49 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη MRHD IM δόση των 600 mg).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Πολυσορβικό 20 (E432)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Διάρκεια ζωής του εναιωρήματος στη σύριγγα

Έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 2 ώρες στους 25°C. Μόλις το εναιώρημα αντληθεί στη σύριγγα, η ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατό, αλλά μπορεί να αποθηκευτεί για διάστημα έως και 2 ωρών. Σε περίπτωση υπέρβασης των 2 ωρών, το φαρμακευτικό προϊόν, η σύριγγα και η βελόνα πρέπει να απορρίπτονται. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Μην καταψύχετε.

Εναιώρημα στη σύριγγα

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C (βλ. παράγραφο 6.3).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση ή τη χορήγηση

Καφέ φιαλίδιο των 3 mL από γυαλί τύπου I, με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και γκρι προστατευτικό αλουμινένιο κάλυμμα με πορτοκαλί πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Μεγέθη συσκευασίας του 1 φιαλιδίου ή των 25 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά και ανακινήστε το δυνατά για 10 ολόκληρα δευτερόλεπτα. Αναστρέψτε το φιαλίδιο και ελέγξτε την επανεναιώρηση. Το εναιώρημα θα πρέπει να είναι ομοιόμορφο. Εάν το εναιώρημα δεν είναι ομοιόμορφο, ανακινήστε ξανά το φιαλίδιο. Είναι φυσιολογικό να παρατηρήσετε μικρές φυσαλίδες αέρα.

Πλήρεις οδηγίες για τη χρήση και τον χειρισμό της ένεσης Apretude παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. Οδηγίες Χρήσης).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apretude 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο καμποτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 30 mg καμποτεγκραβίρης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 155 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (περίπου 8,0 mm επί 14,3 mm), με χαραγμένη την ένδειξη «SV CTV» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Apretude ενδείκνυται σε συνδυασμό με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές ως βραχυχρόνια προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP) για τη μείωση του κινδύνου σεξουαλικά μεταδιδόμενης λοίμωξης από τον HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους υψηλού κινδύνου, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4). Τα δισκία Apretude μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως:

- εισαγωγική αγωγή από στόματος για την εκτίμηση της ανεκτικότητας του Apretude πριν από τη χορήγηση ένεσης καμποτεγκραβίρης μακράς δράσης.
- Από στόματος PrEP στα άτομα που θα παραλείψουν την προγραμματισμένη χορήγηση της ένεσης της καμποτεγκραβίρης

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Apretude θα πρέπει να συνταγογραφείται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διαχείριση της HIV PrEP.

Τα άτομα πρέπει να ελέγχονται για HIV-1, πριν από την έναρξη της καμποτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.3). Μια συνδυασμένη δοκιμασία αντιγόνου/αντισώματος, και ένα τεστ με βάση το HIV-RNA θα πρέπει αμφότερα να είναι αρνητικά. Συνιστάται στους συνταγογράφους να πραγματοποιούν και τις δύο δοκιμές, ακόμη και αν το αποτέλεσμα της εξέτασης με βάση το HIV-RNA θα είναι διαθέσιμο μετά την από στόματος χορήγηση. Εάν δεν είναι διαθέσιμη μια συνδυασμένη στρατηγική δοκιμών που περιλαμβάνει και τις δύο δοκιμές, η δοκιμή θα πρέπει να ακολουθεί τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Πριν από την έναρξη του Apretude, τα άτομα θα πρέπει να επιλέγονται προσεκτικά έτσι ώστε να συμφωνούν με το απαιτούμενο δοσολογικό σχήμα και να ενημερώνονται σχετικά με τη σημασία της τήρησης των προγραμματισμένων επισκέψεων χορήγησης των δόσεων για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης από τον HIV-1.

Ο πάροχος φροντίδας της υγείας και το άτομο μπορούν να αποφασίσουν να χρησιμοποιήσουν δισκία καμποτεγκραβίρης ως εισαγωγική θεραπεία από στόματος πριν από την έναρξη των ενέσεων Apretude για να εκτιμηθεί η ανεκτικότητα (βλέπε Πίνακα 1), ή μπορούν να προχωρήσουν απευθείας στις ενέσεις Apretude (βλ. ΠΧτΠ της ένεσης Apretude).

Δοσολογία

Εισαγωγική φάση με χορήγηση από στόματος

Όταν χρησιμοποιούνται για την εισαγωγική φάση της χορήγησης από στόματος, τα δισκία καμποτεγκραβίρης θα πρέπει να λαμβάνονται για περίπου ένα μήνα (τουλάχιστον 28 ημέρες) για να εκτιμηθεί η ανεκτικότητα στην καμποτεγκραβίρη (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο Apretude των 30 mg, μία φορά την ημέρα με ή χωρίς τροφή.

Πίνακας 1 Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα

	Εισαγωγική φάση με χορήγηση από στόματος
Φαρμακευτικό προϊόν	Κατά τον 1^ο μήνα
Apretude	30 mg μία φορά την ημέρα

Από στόματος χορήγηση για παραλειφθείσες ενέσεις της καμποτεγκραβίρης.

Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί καθυστέρηση μεγαλύτερη των 7 ημερών από την προγραμματισμένη επίσκεψη χορήγησης της ένεσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα δισκία Apretude των 30 mg μία φορά την ημέρα για την αντικατάσταση μίας προγραμματισμένης επίσκεψης χορήγησης της ένεσης. Η πρώτη δόση της από στόματος καμποτεγκραβίρης (ή μια εναλλακτική θεραπεία από στόματος PrEP) θα πρέπει να ληφθεί δύο μήνες (+/- 7 ημέρες) μετά την τελευταία ένεση καμποτεγκραβίρης. Για διάρκεια από στόματος PrEP μεγαλύτερη από δύο μήνες, συνιστάται ένα εναλλακτικό σχήμα PrEP από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης..

Η χορήγηση των ενέσεων θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά την ημέρα κατά την οποία ολοκληρώνεται η από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης, ή εντός 3 ημερών μετά από αυτή (βλ. ΠΧτΠ της ένεσης Apretude).

Δόσεις που παραλείφθηκαν

Εάν το άτομο παραλείψει μία δόση των δισκίων Apretude, θα πρέπει να λάβει την δόση που παρέλειψε το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι δεν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες έως τη λήψη της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες έως τη λήψη της επόμενης προγραμματισμένης δόσης, το άτομο δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε αλλά να συνεχίσει απλά το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Εμετός

Εάν ένα άτομο κάνει εμετό μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη του δισκίου Apretude, θα πρέπει να λάβει ένα άλλο δισκίο Apretude. Εάν ένα άτομο κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του δισκίου Apretude, δεν χρειάζεται να λάβει άλλο δισκίο έως την επόμενη τακτική προγραμματισμένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένα άτομα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της καμποτεγκραβίρης σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Α ή Β κατά Child-Pugh). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία C κατά Child-Pugh [βλ. παράγραφο 5.2]).

Εάν χορηγείται σε άτομο με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 60 έως < 90 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 60 mL/min ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 έως < 30 mL/min που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση [βλ. παράγραφο 5.2]). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Καθώς η καμποτεγκραβίρη συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99%, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Εάν χορηγείται σε άτομο υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καμποτεγκραβίρης σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος κάτω των 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Άτομα με άγνωστη κατάσταση ή θετικότητα ως προς τον HIV-1 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση με ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνολική στρατηγική πρόληψης της HIV-1 λοίμωξης

Το Apretude μπορεί να μην είναι πάντα αποτελεσματικό στην πρόληψη της HIV-1 λοίμωξης (βλ. παράγραφο 5.1). Οι συγκεντρώσεις καμποτεγκραβίρης που σχετίζονται με σημαντική αντική δράση ($> 4x$ Προσαρμοσμένη Πρωτεϊνική Ανασταλτική Συγκέντρωση, PA-IC90, βλ. παράγραφο 5.2) επιτυγχάνονται και διατηρούνται εντός ωρών μετά την έναρξη της εισαγωγικής φάσης από στόματος. Ο ακριβής χρόνος από την έναρξη του Apretude για HIV-1 PrEP έως τη μέγιστη προστασία έναντι της HIV-1 λοίμωξης είναι άγνωστος.

Το Apretude θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως PrEP στα πλαίσια μιας συνολικής στρατηγικής πρόληψης της HIV-1 λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και άλλων μέτρων πρόληψης του HIV-1 (π.χ., γνώση της κατάστασης ως προς τον HIV1, τακτικός έλεγχος για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, χρήση προφυλακτικού).

Το Apretude θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV-1 σε άτομα που έχει επιβεβαιωθεί ότι είναι αρνητικά στον HIV (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ νέου ότι τα άτομα είναι αρνητικά στον HIV-1 σε συχνά χρονικά διαστήματα. Μια συνδυασμένη δοκιμασία αντιγόνου/αντισώματος, και ένα τεστ με βάση το HIV-RNA, θα πρέπει αμφότερα να είναι αρνητικά. Συνιστάται στους συνταγογράφους να πραγματοποιούν και τις δύο

δοκιμές, ακόμη και αν το αποτέλεσμα της εξέτασης με βάση το HIV-RNA θα είναι διαθέσιμο μετά την από στόματος χορήγηση. Εάν δεν είναι διαθέσιμη μια συνδυασμένη στρατηγική δοκιμών που περιλαμβάνει και τις δύο δοκιμές, η δοκιμή θα πρέπει να ακολουθεί τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες, κατά τη διάρκεια της λήψης του Apretude.

Εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που συνάδουν με οξεία ιογενή λοίμωξη και πιθανολογείται πρόσφατη (< 1 μήνα) έκθεση στον HIV-1, η κατάσταση ως προς τον HIV-1 θα πρέπει να επιβεβαιωθεί εκ νέου.

Δυνητικός κίνδυνος αντοχής

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής στην καμποτεγκραβίρη εάν ένα άτομο μολυνθεί από τον HIV-1 πριν ή κατά τη διάρκεια της λήψης της καμποτεγκραβίρης, ή μετά τη διακοπή της καμποτεγκραβίρης. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο κίνδυνος, είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της αρνητικής κατάστασης ως προς τον HIV-1 σε συχνά χρονικά διαστήματα. Μια συνδυασμένη δοκιμασία αντιγόνου/αντισώματος, και ένα τεστ με βάση το HIV-RNA θα πρέπει αμφότερα να είναι αρνητικά. Συνιστάται στους συνταγογράφους να πραγματοποιούν και τις δύο δοκιμές, ακόμη και αν το αποτέλεσμα της εξέτασης με βάση το HIV-RNA θα είναι διαθέσιμο. Εάν δεν είναι διαθέσιμη μια συνδυασμένη στρατηγική δοκιμών που περιλαμβάνει και τις δύο δοκιμές, η δοκιμή θα πρέπει να ακολουθεί τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Τα άτομα που διαγιγνώσκονται με τον HIV-1 θα πρέπει να ξεκινούν αμέσως αντιρετροϊκή θεραπεία (ART).

Το Apretude μεμονωμένα δεν αποτελεί ένα πλήρες σχήμα για την θεραπεία του HIV-1 και σε ορισμένα άτομα με μη ανιχνεύσιμη HIV-1 λοίμωξη που λάμβαναν μόνο Apretude εμφανίστηκαν μεταλλάξεις αντοχής στον HIV-1.

Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές μορφές PrEP μετά τη διακοπή της καμποτεγκραβίρης για τα άτομα που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV και πρέπει να ξεκινούν εντός 2 μηνών μετά την τελευταία ένεση καμποτεγκραβίρης.

Η σημασία της συμμόρφωσης

Στα άτομα θα πρέπει να παρέχονται περιοδικά συμβουλές να συμμορφώνονται αυστηρά με το συνιστώμενο πρόγραμμα της από στόματος χορήγησης κατά την εισαγωγική φάση, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HIV-1 και η πιθανή ανάπτυξη αντοχής.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χορήγηση καμποτεγκραβίρης.

Κατά τη στιγμή της συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να εξεταστεί μια εναλλακτική μορφή PrEP (κατά περίπτωση). Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή TEN με τη χρήση καμποτεγκραβίρης, η θεραπεία με καμποτεγκραβίρη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε σχέση με αναστολείς της ιντεγκράσης, συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης. Αυτές οι αντιδράσεις χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, γενικά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής βλάβης. Το Apretude και τα άλλα ύποπτα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακοπούν αμέσως σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβάνονται,

ενδεικτικά, σοβαρό εξάνθημα, ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, αίσθημα γενικής κακουχίας, κόπωση, μυϊκό άλγος ή αρθραλγία, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία ή αγγειοοίδημα). Η κλινική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, θα πρέπει να παρακολουθείται και να ξεκινάει κατάλληλη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατοτοξικότητα έχει αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ατόμων που έλαβαν καμποτεγκραβίρη με ή χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εισαγωγική θεραπεία με χορήγηση καμποτεγκραβίρης από στόματος χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές μελέτες για να βοηθήσει στον εντοπισμό ατόμων που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ηπατοτοξικότητας.

Συνιστάται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση και τα δισκία Apretude θα πρέπει να διακόπτονται εάν επιβεβαιωθεί ηπατοτοξικότητα και τα άτομα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Έφηβοι

Αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν αναφερθεί με την καμποτεγκραβίρη, ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα ψυχιατρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Παρόλο που οι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν αυξημένη συχνότητα ψυχιατρικής νόσου σε εφήβους σε σύγκριση με ενήλικα άτομα, δεδομένης της ευπάθειας του εφηβικού πληθυσμού, οι έφηβοι θα πρέπει να συμβουλευούνται πριν από τη συνταγογράφηση και περιοδικά κατά τη λήψη του Apretude, και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση των δισκίων Apretude με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε αυτά (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα αντιόξινα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα συνιστάται να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες πριν και 4 ώρες μετά τη λήψη των δισκίων Apretude (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Τα άτομα με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων παραγόντων στη φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης

Η καμποτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1 και σε μικρότερο βαθμό από την UGT1A9. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της UGT1A1 ή της UGT1A9 αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, οδηγώντας σε έλλειψη αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.3 και πίνακα 2 παρακάτω). Σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα της UGT1A1, η οποία αντιπροσωπεύει τη μέγιστη κλινική ανασταλτικότητα της UGT1A1, η μέση AUC, C_{max} και C_{tau} της από του στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης αυξήθηκε έως και 1,5 φορές (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης του Apretude παρουσία αναστολέων της UGT1A1.

Η καμποτεγκραβίρη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), ωστόσο λόγω της υψηλής διαπερατότητάς της, δεν αναμένεται μεταβολή στην απορρόφηση όταν συγχωρηγείται με αναστολείς της P-gr ή της BCRP.

Επίδραση της καμποτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vivo, η καμποτεγκραβίρη δεν είχε επίδραση στη μιδαζολάμη, έναν ιχνηθέτη του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, η καμποτεγκραβίρη δεν επήγαγε τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4.

In vitro, η καμποτεγκραβίρη ανέστειλε τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) και OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Η καμποτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει την AUC των υποστρωμάτων των OAT1/3 έως 80% περίπου, συνεπώς συνιστάται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που είναι υποστρώματα των OAT1/3 (π.χ., μεθοτρεξάτη).

Με βάση το *in vitro* και το κλινικό προφίλ φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η καμποτεγκραβίρη δεν αναμένεται να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις άλλων αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων πρωτεάσης, των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, των αναστολέων της ιντεγκράσης, των αναστολέων εισόδου και της ιβαλιζουμάμπης.

Τα δεδομένα για τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση που παρέχονται στον Πίνακα 2 έχουν ληφθεί από μελέτες με από του στόματος χορηγούμενη καμποτεγκραβίρη (η αύξηση υποδεικνύεται με το «↑», η μείωση υποδεικνύεται με το «↓», η μηδενική μεταβολή υποδεικνύεται με το «↔», η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου δηλώνεται ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση δηλώνεται ως « C_{max} » και η συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δηλώνεται ως «C_t»).

Πίνακας 2 Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
<i>Αντι-ιικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά του HIV-1</i>		
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης: Ετραβιρίνη	Καμποτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Η ετραβιρίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των δισκίων Apretude.
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης: Ριλπιβιρίνη	Καμποτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Η ριλπιβιρίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, ή αντιστρόφως. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Apretude ή της ριλπιβιρίνης κατά τη συγχωρήγηση.
<i>Αντιεπιληπτικοί παράγοντες</i>		
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη	Καμποτεγκραβίρη ↓	Οι επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων ενδέχεται να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

<i>Αντιόξινα</i>		
Αντιόξινα (π.χ., μαγνήσιο, αργίλιο ή ασβέστιο)	Καμποτεγκραβίρη ↓	Η συγχορήγηση αντιόξινων συμπληρωμάτων έχει τη δυνατότητα να μειώσει την απορρόφηση της από στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης και δεν έχει μελετηθεί. Τα αντιόξινα προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα συνιστάται να χορηγούνται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη του Apretude από στόματος (βλ. παράγραφο 4.4).
<i>Αντιμυκοβακτηριακοί παράγοντες</i>		
Ριφαμπικίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Η ριφαμπικίνη μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, γεγονός που είναι πιθανό να οδηγήσει σε απώλεια θεραπευτικής επίδρασης. Δεν έχουν θεσπιστεί δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση του Apretude με ριφαμπικίνη και η συγχορήγηση του Apretude με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαπεντίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓	Η ριφαπεντίνη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Η ριφαμπουτίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Από του στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και λεβονοργεστρέλη (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	Η καμποτεγκραβίρη δεν μετέβαλε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με τα δισκία Apretude.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Εάν μια γυναίκα προγραμματίζει κύηση, θα πρέπει να συζητούνται τα οφέλη και οι κίνδυνοι της έναρξης/συνέχισης της PrEP με Apretude.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της καμποτεγκραβίρης σε εγκύους. Η επίδραση της καμποτεγκραβίρης στην κύηση είναι άγνωστη.

Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος όταν μελετήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια αλλά, σε έκθεση μεγαλύτερη από εκείνη της θεραπευτικής δόσης παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα των ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Η σημασία για την κύηση στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Τα δισκία Apretude δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Αναμένεται ότι η καμποτεγκραβίρη θα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα με βάση δεδομένων σε ζώα, αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί στους ανθρώπους.

Συνιστάται οι γυναίκες να θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της καμποτεγκραβίρης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της καμποτεγκραβίρης στη γονιμότητα του αρρένους ή του θήλεος (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Τα άτομα θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη, υπνηλία και κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δισκία Apretude. Όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ατόμου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η κλινική κατάσταση του ατόμου και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών των δισκίων Apretude.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην HPTN 083 ήταν: κεφαλαλγία (17%) και διάρροια (14%).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην HPTN 084 ήταν: κεφαλαλγία (23%) και αύξηση των τρανσαμινασών (19%).

Οι SCARs SJS και TEN έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χορήγηση καμποτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την καμποτεγκραβίρη προσδιορίστηκαν από τις Φάσης III κλινικές μελέτες HPTN 083 και HPTN 084 και τα μετεγκριτικά δεδομένα. Στη μελέτη HPTN 083, ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία με το τυφλοποιημένο προϊόν της μελέτης ήταν 65 εβδομάδες και 2 ημέρες (1 ημέρα έως 156 εβδομάδες και 1 ημέρα), με συνολική έκθεση στην καμποτεγκραβίρη 3.231 ανθρωποέτη. Στη μελέτη HPTN 084, ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία με το τυφλοποιημένο προϊόν της μελέτης ήταν 64 εβδομάδες και 1 ημέρα (1 ημέρα έως 153 εβδομάδες και 1 ημέρα), με συνολική έκθεση στην καμποτεγκραβίρη 2.009 ανθρωποέτη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν για την καμποτεγκραβίρη σε ενήλικες και εφήβους παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 ανά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 3. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Κατηγορία συστήματος οργάνων (SOC) κατά MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Μη φυσιολογικά όνειρα Αϋπνία Κατάθλιψη Άγχος
	Όχι συχνές	Απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός (ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα ψυχιατρική νόσο)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Υπνηλία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια
	Συχνές	Ναυτία Κοιλιακό άλγος ¹ Μετεωρισμός Έμετος
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα ²
	Όχι συχνές	Κνίδωση* Αγγειοοίδημα*
	Πολύ συχνές	Σύνδρομο Stevens-Johnson*, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία ³
	Συχνές	Κόπωση Αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες
	Όχι συχνές	Αυξημένο σωματικό βάρος Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος

¹Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: άλγος άνω κοιλιακής χώρας και κοιλιακό άλγος.

²Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα?, κνησμώδες εξάνθημα.

³Η πυρεξία περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: πυρεξία και αίσθηση θερμού

*Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένο σωματικό βάρος

Στα χρονικά σημεία της εβδομάδας 41 και της εβδομάδας 97 στην HPTN 083, οι συμμετέχοντες που έλαβαν καμποτεγκραβίρη παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,2 kg (διατεταρτημοριακό εύρος [IQR] -1,0, 3,5, n=1623) και 2,41 kg (IQR, -0,9, 5,9 n=601) από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα του συνδυασμού φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης (TDF)/εμτρισιταβίνης (FTC) παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) και 1,0 kg (IQR, -1,9, 4,0 n=598) από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα.

Στα χρονικά σημεία της Εβδομάδας 41 και της Εβδομάδας 97 στην HPTN 084, οι συμμετέχοντες που έλαβαν καμποτεγκραβίρη παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1151) και 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0, n=216) από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα του συνδυασμού φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης (TDF)/εμτρισιταβίνης (FTC) παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) και 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218) από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα.

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Σε αμφοτέρους τις HPTN 083 και HPTN 084, ένα παρόμοιο ποσοστό συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης και του συνδυασμού TDF/FTC παρατηρήθηκε ότι είχαν αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών (ALT/AST) και οι μέγιστες αυξήσεις μετά την έναρξη ήταν κυρίως Βαθμού 1 και 2. Στην HPTN 083, ο αριθμός των συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης έναντι του TDF/FTC ο οποίος μετά την έναρξη της μελέτης εμφάνισε μέγιστα επίπεδα ALT Βαθμού 3 ή 4 ήταν 40 (2%) έναντι 44 (2%) ή AST Βαθμού 3 ή 4 ήταν 68 (3%) έναντι 79 (3%), αντίστοιχα. Στην HPTN 084, ο αριθμός των συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης έναντι του TDF/FTC ο οποίος μετά την έναρξη της μελέτης εμφάνισε μέγιστα επίπεδα ALT Βαθμού 3 ή 4 ήταν 12 (< 1%) έναντι 18 (1%) και AST Βαθμού 3 και 4 ήταν 15 (< 1%) έναντι 14 (< 1%), αντίστοιχα.

Λίγοι συμμετέχοντες σε αμφοτέρους τις ομάδες της καμποτεγκραβίρης και του συνδυασμού TDF/FTC εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένης AST ή ALT που οδήγησαν σε διακοπή του προϊόντος της μελέτης. Στην HPTN 083, ο αριθμός των συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης έναντι του TDF/FTC ο οποίος διέκοψε λόγω αυξημένης ALT ήταν: 29 (1%) έναντι 31 (1%) και λόγω αυξημένης AST ήταν 7 (< 1%) έναντι 8 (< 1%), αντίστοιχα. Στην HPTN 084, ο αριθμός των συμμετεχόντων στις ομάδες της καμποτεγκραβίρης έναντι του TDF/FTC ο οποίος διέκοψε λόγω αυξημένης ALT ήταν 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) και δεν υπήρξαν διακοπές λόγω αυξημένης AST.

Έφηβοι

Με βάση τα δεδομένα από δύο ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες (HPTN 083-01 και HPTN 084-01) σε 64 εφήβους μη προσβεβλημένους από τον HIV που διέτρεχαν κίνδυνο (βάρους ≥ 35 kg κατά την ένταξη) και λάμβαναν καμποτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας στους εφήβους σε σύγκριση με το προφίλ ασφάλειας που έχει τεκμηριωθεί στους ενήλικες που λάμβαναν καμποτεγκραβίρη για PrEP έναντι του HIV-1 στις μελέτες HPTN 083 και HPTN 084.

Με βάση τα δεδομένα από την ανάλυση της Εβδομάδας 16 της μελέτης MOCHA σε εφήβους προσβεβλημένους από τον HIV (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και βάρους ≥ 35 kg) που λάμβαναν βασική συνδυαστική αντιρετροϊκή θεραπεία, δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας σε εφήβους με την προσθήκη από του στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης ακολουθούμενης από ενέσιμη καμποτεγκραβίρη (n=29) σε σύγκριση με το προφίλ ασφάλειας που έχει τεκμηριωθεί με την καμποτεγκραβίρη στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με Apretude. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το άτομο θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση αναλόγως των αναγκών.

Η καμποτεγκραβίρη είναι γνωστό ότι συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να βοηθήσει στην απομάκρυνση του φαρμακευτικού προϊόντος από τον οργανισμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικό για συστηματική χρήση, αναστολέας ιντεγκράσης, κωδικός ATC: J05AJ04

Μηχανισμός δράσης

Η καμποτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του HIV.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η καμποτεγκραβίρη παρουσίασε αντι-ική δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 φυσικού τύπου με μέση συγκέντρωση καμποτεγκραβίρης απαραίτητη για τη μείωση των τιμών της ιικής αντιγραφής κατά 50% (EC_{50}) της τάξεως των 0,22 nM στα μονοκύτταρα περιφερικής κυκλοφορίας (PBMC), 0,74 nM στα 293T κύτταρα και 0,57 nM στα MT-4 κύτταρα. Η καμποτεγκραβίρη επέδειξε αντι-ική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ενός πάνελ 24 κλινικά απομονωμένων στελεχών HIV-1 (τρία από κάθε έναν από τους υποτύπους A, B, C, D, E, F και G της ομάδας M και 3 της ομάδας O) με τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 0,02 nM έως 1,06 nM για τον HIV-1. Οι τιμές EC_{50} της καμποτεγκραβίρης έναντι τριών κλινικά απομονωμένων στελεχών του HIV-2 κυμαίνονταν από 0,10 nM έως 0,14 nM.

Αντι-ική δράση σε συνδυασμό με άλλα αντι-ικά φαρμακευτικά προϊόντα

Κανένα φαρμακευτικό προϊόν με εγγενή δράση κατά του HIV δεν ήταν ανταγωνιστικό έναντι της αντιρετροϊκής δράσης της καμποτεγκραβίρης (διενεργήθηκαν *in vitro* αξιολογήσεις σε συνδυασμό με ριλπιβιρίνη, λαμβουδίνη, τενοφοβίρη και εμτρισιταβίνη).

Αντοχή in vitro

Απομόνωση από HIV-1 φυσικού τύπου και δράση έναντι ανθεκτικών στελεχών: Κατά τη διέλευση του στελέχους ΠΙΒ διάρκειας 112 ημερών δεν παρατηρήθηκαν ιοί με αύξηση της EC_{50} της καμποτεγκραβίρης > 10 φορές. Μετά τη διέλευση HIV-1 φυσικού τύπου (με πολυμορφισμό T124A) παρουσία καμποτεγκραβίρης, προέκυψαν οι ακόλουθες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (IN): Q146L (εύρος πολλαπλάσιου της μεταβολής 1,3-4,6), S153Y (εύρος πολλαπλάσιου της μεταβολής 2,8-8,4) και I162M (πολλαπλάσιο της μεταβολής = 2,8). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ανίχνευση του T124A αποτελεί επιλογή μίας προϋπάρχουσας παραλλαγής μειοψηφίας που δεν παρουσιάζει διαφορετική ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Καμία υποκατάσταση αμινοξέων στην περιοχή της ιντεγκράσης δεν επιλέχτηκε κατά τη διέλευση του κλώνου NL-432 του HIV-1 φυσικού τύπου παρουσία 6,4 nM καμποτεγκραβίρης έως την Ημέρα 56.

Μεταξύ των πολλαπλών μεταλλαγμένων στελεχών, το υψηλότερο πολλαπλάσιο μεταβολής παρατηρήθηκε με τα στελέχη που περιέχουν τη μετάλλαξη Q148K ή Q148R. Οι E138K/Q148H που

οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 0,92 φορές, αλλά οι E138K/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας κατά 12 φορές και οι E138K/Q148K οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 81 φορές. Οι G140C/Q148R και G140S/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 22 και 12 φορές, αντίστοιχα. Παρότι η N155H δεν μετέβαλε την ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη, οι N155H/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 61 φορές. Άλλα πολλαπλά μεταλλαγμένα στελέχη που οδήγησαν σε FC μεταξύ 5 και 10, είναι τα εξής: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) και E92Q/N155H (FC=5,3).

Αντοχή in vivo

HPTN 083

Στην κύρια ανάλυση της μελέτης HPTN 083, παρατηρήθηκαν 13 παρεμπόμπουσες λοιμώξεις στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης και 39 παρεμπόμπουσες λοιμώξεις στο σκέλος του συνδυασμού φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης (TDF)/εμτρισιταβίνης (FTC). Στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης, εμφανίστηκαν 5 παρεμπόμπουσες λοιμώξεις κατά τη λήψη ενέσεων καμποτεγκραβίρης ως PrEP, εκ των οποίων 4 συμμετέχοντες έλαβαν ενέσεις εντός προγράμματος και 1 συμμετέχων έλαβε μία ένεση εκτός προγράμματος. Πέντε παρεμπόμπουσες λοιμώξεις εμφανίστηκαν ≥ 6 μήνες μετά την τελευταία δόση καμποτεγκραβίρης ως PrEP. Τρεις παρεμπόμπουσες λοιμώξεις εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής περιόδου με χορήγηση από του στόματος.

Γονοτυπικός και φαινοτυπικός προσδιορισμός του HIV επιχειρήθηκε στην πρώτη επίσκεψη κατά την οποία το ιικό φορτίο του HIV ήταν > 500 αντίγραφα/mL. Από τις 13 παρεμπόμπουσες λοιμώξεις στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης, 4 συμμετέχοντες είχαν μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI. Στο σκέλος του συνδυασμού TDF/FTC, στους 4 συμμετέχοντες με αντοχή σε NRTI (συμπεριλαμβανομένων 3 με αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων) συμπεριλαμβάνονταν 3 με M184V/I και ένας με K65R.

Κανένας από τους 5 συμμετέχοντες που μολύνθηκαν μετά από παρατεταμένη διακοπή της χορήγησης της καμποτεγκραβίρης δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI. Για έναν από τους 5 συμμετέχοντες δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί ο γονότυπος ή ο φαινότυπος με μόνο 770 αντίγραφα/mL HIV-1 RNA. Δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί ο φαινότυπος της ιντεγκράσης για έναν από τους υπόλοιπους 4 συμμετέχοντες. Οι υπόλοιποι 3 συμμετέχοντες διατήρησαν την ευαισθησία σε όλους τους INSTI.

Τρεις συμμετέχοντες μολύνθηκαν κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής φάσης με από στόματος χορήγηση, προτού λάβουν ενέσεις καμποτεγκραβίρης. Ένας συμμετέχων με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI και ήταν ευαίσθητος σε όλους τους INSTI. Δύο συμμετέχοντες με ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις καμποτεγκραβίρης είχαν μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI. Ο πρώτος συμμετέχων είχε τις μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R και E157Q. Δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός του φαινότυπου της ιντεγκράσης. Ο δεύτερος συμμετέχων είχε τις μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI E138A και Q148R. Αυτός ο ιός ήταν ανθεκτικός στην καμποτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=5,92) αλλά ευαίσθητος στη ντολουτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=1,69).

Πέντε συμμετέχοντες μολύνθηκαν από τον HIV-1, παρά την έγκαιρη λήψη ενέσεων καμποτεγκραβίρης στους 4 συμμετέχοντες και τη λήψη μίας ένεσης εκτός προγράμματος στον έναν συμμετέχοντα. Σε δύο συμμετέχοντες το ιικό φορτίο ήταν πολύ χαμηλό για να αναλυθεί. Ο τρίτος συμμετέχων δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI στην πρώτη επίσκεψη ανίχνευσης της ιαιμίας (Εβδομάδα 17) αλλά είχε τη μετάλλαξη R263K 112 και 117 ημέρες αργότερα. Παρότι ο φαινότυπος δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί 112 ημέρες αργότερα, ο φαινότυπος την ημέρα 117 έδειξε ότι αυτός ο ιός ήταν ευαίσθητος τόσο στην καμποτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=2,32) όσο και στην ντολουτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=2,29). Ο τέταρτος συμμετέχων είχε τις μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI G140A και Q148R. Ο φαινότυπος έδειξε αντοχή στην καμποτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=13) αλλά ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη (πολλαπλάσιο μεταβολής=2,09). Ο πέμπτος συμμετέχων δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI.

Εκτός από τις 13 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις, ένας ακόμη συμμετέχων είχε λοίμωξη από τον HIV-1 κατά την ένταξη και δεν είχε μεταλλάξεις αντοχής σε INSTI εκείνη τη στιγμή. Ωστόσο, 60 ημέρες αργότερα, ανιχνεύθηκαν οι μεταλλάξεις αντοχής στους INSTI E138K και Q148K. Δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός του φαινοτύπου.

Μετά την κύρια ανάλυση, διεξήχθη εκτεταμένος αναδρομικός ιολογικός έλεγχος για τον καλύτερο προσδιορισμό του χρόνου μόλυνσης από τον HIV. Ως αποτέλεσμα, μία από τις 13 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις σε έναν συμμετέχοντα που έλαβε έγκαιρα ενέσεις καμποτεγκραβίρης προσδιορίστηκε ότι ήταν προϋπάρχουσα λοίμωξη.

HPTN 084

Στην κύρια ανάλυση της μελέτης HPTN 084, παρατηρήθηκαν 4 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης και 36 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις στο σκέλος του συνδυασμού TDF/FTC.

Στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης, εμφανίστηκαν 2 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της λήψης των ενέσεων. Ο ένας συμμετέχων έλαβε 3 ενέσεις καμποτεγκραβίρης καθυστερημένα ενώ και οι δύο δεν είχαν τηρήσει την από του στόματος αγωγή με καμποτεγκραβίρη.

Δύο παρεμπíπτουσες λοιμώξεις εμφανίστηκαν μετά την τελευταία δόση της από στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης. Και οι δύο συμμετέχοντες δεν είχαν τηρήσει την από στόματος αγωγή με καμποτεγκραβίρη. Η πρώτη επίσκεψη με θετικότητα στον HIV πραγματοποιήθηκε περίπου 11 εβδομάδες μετά την ένταξη για τον έναν συμμετέχοντα και 57 εβδομάδες μετά την ένταξη για τον άλλο.

Γονοτυπικός προσδιορισμός του HIV επιχειρήθηκε στην πρώτη επίσκεψη κατά την οποία το ιικό φορτίο του HIV ήταν > 500 αντίγραφα/mL (πρώτη επίσκεψη με ιαμία). Τα αποτελέσματα του γονοτυπικού προσδιορισμού του HIV ήταν διαθέσιμα για 3 από τους 4 συμμετέχοντες στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης. Δεν ανιχνεύθηκαν μείζονες μεταλλάξεις αντοχής στους INSTI.

Τα αποτελέσματα του γονοτυπικού προσδιορισμού του HIV ήταν διαθέσιμα για 33 από τις 36 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις στην ομάδα του συνδυασμού TDF/FTC. Ένας συμμετέχων είχε μία μείζονα μετάλλαξη σε NRTI (M184V). Αυτός ο συμμετέχων είχε επίσης αντοχή σε NNRTI με τη μετάλλαξη K103N. Άλλοι εννέα συμμετέχοντες είχαν αντοχή σε NNRTI (7 είχαν τη μετάλλαξη K103N, μόνο ή μαζί με E138A ή P225H, 1 είχε τη μετάλλαξη K101E μόνο και 1 είχε τη μετάλλαξη E138K μόνο).

Μετά την κύρια ανάλυση, διεξήχθη εκτεταμένος αναδρομικός ιολογικός έλεγχος για τον καλύτερο προσδιορισμό του χρόνου μόλυνσης από τον HIV-1. Ως αποτέλεσμα, 1 από τις 4 παρεμπíπτουσες λοιμώξεις από τον HIV-1 σε συμμετέχοντες που έλαβαν καμποτεγκραβίρη προσδιορίστηκε ότι ήταν προϋπάρχουσα λοίμωξη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της καμποτεγκραβίρης για την PrEP έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες (1:1), διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, δύο σκελών, ελεγχόμενες μελέτες. Η αποτελεσματικότητα της καμποτεγκραβίρης συγκρίθηκε με εκείνη της ημερήσιας από στόματος χορήγησης του συνδυασμού φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης (TDF)/εμτρισιταβίνης (FTC).

Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη καμποτεγκραβίρης ξεκίνησαν την εισαγωγική φάση από στόματος χορήγησης με ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης 30 mg και εικονικό φάρμακο κάθε ημέρα, για έως 5 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ενδομυϊκή (IM) ένεση καμποτεγκραβίρης (εφάπαξ ένεση 600 mg τους μήνες 1, 2 και κάθε 2 μήνες στη συνέχεια) μαζί με ένα δισκίο εικονικού φαρμάκου κάθε ημέρα. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη θεραπείας με TDF/FTC ξεκίνησαν από στόματος λήψη TDF 300 mg/FTC 200 mg και εικονικού φαρμάκου για έως 5 εβδομάδες, ακολουθούμενη από τη χορήγηση TDF 300 mg/FTC 200 mg την ημέρα από στόματος μαζί με ένεση

εικονικού φαρμάκου (IM) (3 mL, 20% ενέσιμο γαλάκτωμα λιπιδίων τους μήνες 1, 2 και κάθε 2 μήνες στη συνέχεια).

HPTN 083

Στην HPTN 083, μια μελέτη μη κατωτερότητας, 4.566 ταυτοφυλικοί (cisgender) άνδρες και διεμφυλικές (transgender) γυναίκες που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 και έλαβαν καμποτεγκραβίρη (n=2.281) ή TDF/FTC (n=2.285) ως τυφλοποιημένα φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης έως την Εβδομάδα 153.

Στην έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 26 έτη, το 12% ήταν διεμφυλικές γυναίκες, το 72% ήταν μη λευκοί, το 67% ήταν < 30 ετών και < 1% ήταν άνω των 60 ετών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV στους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη από στόματος καμποτεγκραβίρης και ενέσεων καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με την από στόματος λήψη TDF/FTC (διορθωμένο για την πρόωρη διακοπή). Η κύρια ανάλυση κατέδειξε την ανωτερότητα της καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με τη θεραπεία με TDF/FTC με 66% μείωση του κινδύνου προσβολής από παρεμπιπτουσα λοίμωξη από τον HIV, αναλογία κινδύνου (95% CI) 0,34 (0,18, 0,62). Ο περαιτέρω έλεγχος αποκάλυψε ότι μία από τις λοιμώξεις υπό θεραπεία με καμποτεγκραβίρη ήταν προϋπάρχουσα, οδηγώντας έτσι σε 69% μείωση του κινδύνου παρεμπιπτουσας λοίμωξης σε σχέση με τη θεραπεία με TDF/FTC (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4 Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: Σύγκριση των ποσοστών των παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης στη μελέτη HPTN 083 (mITT, εκτεταμένος, αναδρομικός ιολογικός έλεγχος)

	Καμποτεγκραβίρη (N=2.278)	TDF/FTC (N=2.281)	Τιμή p για την ανωτερότητα
Ανθρωποέτη	3.211	3.193	
Παρεμπιπτουσες λοιμώξεις από τον HIV-1 (ποσοστό επίπτωσης ανά 100 ανθρωποέτη)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,31 (0,16, 0,58)		p=0,0003

¹Μετά την κύρια ανάλυση, διεξήχθη εκτεταμένος αναδρομικός ιολογικός έλεγχος για τον καλύτερο προσδιορισμό του χρόνου μόλυνσης από τον HIV. Ως αποτέλεσμα, μία από τις 13 παρεμπιπτουσες λοιμώξεις υπό καμποτεγκραβίρη προσδιορίστηκε ότι ήταν προϋπάρχουσα λοίμωξη. Η αρχική αναλογία κινδύνου (95% CI) από την κύρια ανάλυση είναι 0,34 (0,18, 0,62).

Τα ευρήματα από όλες τις αναλύσεις υποομάδων ήταν σε συμφωνία με τη συνολική προστατευτική επίδραση, με χαμηλότερο ποσοστό παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV-1 στους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού TDF/FTC (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5 Ποσοστό παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV-1 ανά υποομάδα στη μελέτη HPTN 083 (mITT, εκτεταμένος, αναδρομικός ιολογικός έλεγχος)

Υποομάδα	Καμποτεγκραβίρη, Επίπτωση ανά 100 ανθρωποέτη	Καμποτεγκρα βίρη, ανθρωποέτη	TDF/FTC Επίπτωση ανά 100 ανθρωποέτη	TDF/FTC ανθρωποέτη	HR (95% CI)
Ηλικία					
< 30 ετών	0,47	2.110	1,66	1.987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 ετών	0,18	1.101	0,50	1.206	0,39 (0,08, 1,84)

Φύλο					
MSM	0,35	2.836	1,14	2.803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
Φυλή (ΗΠΑ)					
Μαύροι	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Μη μαύροι	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
Περιοχή					
ΗΠΑ	0,26	1.528	1,33	1.504	0,21 (0,07, 0,60)
Λατινική Αμερική	0,49	1.-020	1,09	1.011	0,47 (0,17, 1,35)
Ασία	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
Αφρική	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

MSM = ταυτοφυλικοί άντρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άντρες

TGW = διεμφυλικές γυναίκες που έχουν σεξουαλική επαφή με άντρες

HPTN 084

Στην HPTN 084, μια μελέτη ανωτερότητας, 3.224 ταυτοφυλικές γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 και έλαβαν καμποτεγκραβίρη (n=1.614) ή TDF/FTC (n=1.610) ως τυφλοποιημένα φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης έως την Εβδομάδα 153.

Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των συμμετεχουσών ήταν 25 έτη, > 99% ήταν μη λευκές, > 99% ήταν ταυτοφυλικές γυναίκες και το 49% ήταν < 25 ετών, με μέγιστη ηλικία τα 45 έτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV στους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη από στόματος καμποτεγκραβίρης και ενέσεων καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με την από στόματος λήψη TDF/FTC (διορθωμένο για την πρόωρη διακοπή). Η κύρια ανάλυση κατέδειξε την ανωτερότητα της καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με τη θεραπεία με TDF/FTC με 88% μείωση του κινδύνου προσβολής από παρεμπιπτουσα λοίμωξη από τον HIV-1, αναλογία κινδύνου (95% CI) 0,12 (0,05, 0,31). Ο περαιτέρω έλεγχος αποκάλυψε ότι 1 από τις λοιμώξεις υπό θεραπεία με καμποτεγκραβίρη ήταν προϋπάρχουσα, οδηγώντας έτσι σε 90% μείωση του κινδύνου παρεμπιπτουσας λοίμωξης από τον HIV-1 σε σχέση με τη θεραπεία με TDF/FTC (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6 Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στη μελέτη HPTN 084: Σύγκριση των ποσοστών των παρεμπιπτουσών λοιμώξεων από HIV κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης (mITT, εκτεταμένος, αναδρομικός ιολογικός έλεγχος)

	Καμποτεγκραβίρη (N=1.613)	TDF/FTC (N=1610)	Τιμή p για την ανωτερότητα
<u>Ανθρωποέτη</u>	1.960	1.946	
Παρεμπιπτουσες λοιμώξεις από τον HIV-1 (ποσοστό επίπτωσης ανά 100 ανθρωποέτη)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,10 (0,04, 0,27)		p< 0,0001

¹Μετά την κύρια ανάλυση, διεξήχθη εκτεταμένος αναδρομικός ιολογικός έλεγχος για τον καλύτερο προσδιορισμό του χρόνου μόλυνσης από τον HIV-1. Ως αποτέλεσμα, 1 από τις 4 παρεμπιπτουσες λοιμώξεις από τον HIV-1 σε συμμετέχοντες που έλαβαν καμποτεγκραβίρη προσδιορίστηκε ότι ήταν προϋπάρχουσα λοίμωξη. Η αρχική αναλογία κινδύνου διορθωμένη ως προς την πρόωρη διακοπή (95% CI) από την κύρια ανάλυση είναι 0,12 (0,05, 0,31).

Τα ευρήματα από τις εκ των προτέρων προγραμματισμένες αναλύσεις υποομάδων ήταν σε συμφωνία με τη συνολική προστατευτική επίδραση, με χαμηλότερο ποσοστό παρεμπιπτούσων λοιμώξεων από HIV-1 στους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της καμποτεγκραβίρης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού TDF/FTC (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 7 Ποσοστό παρεμπιπτούσων λοιμώξεων από τον HIV-1 ανά υποομάδα στη μελέτη HPTN 084 (mITT, εκτεταμένος, αναδρομικός ιολογικός έλεγχος)

Υποομάδα	Καμποτεγκραβίρη, Επίπτωση ανά 100 ανθρωποέτη	Καμποτεγκρ αβίρη, ανθρωποέτη	TDF/FTC Επίπτωση ανά 100 ανθρωποέτη	TDF/FTC ανθρωποέτη	HR (95% CI)
Ηλικία					
< 25 ετών	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03, 0,46)
≥ 25 ετών	0,09	1.093	1,46	1.093	0,09 (0,02, 0,49)
ΔΜΣ					
< 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)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τα δισκία Apretude σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, στην πρόληψη της λοίμωξης από τον HIV-1.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με HIV-λοίμωξη και παρατηρείται η ίδια ADME σε όλους τους πληθυσμούς. Η φαρμακοκινητική διακύμανση της καμποτεγκραβίρης είναι μέτρια. Στις μελέτες Φάσης I σε υγιή άτομα, το CVb% μεταξύ των ατόμων για την AUC, τη C_{max} και την C_{tau} κυμάνθηκε από 26 έως 34% στις μελέτες σε υγιή άτομα. Η διακύμανση στο ίδιο άτομο (CVw%) είναι χαμηλότερη από τη διακύμανση από άτομο σε άτομο.

Πίνακας 8 Παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την από του στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης μία φορά την ημέρα σε ενήλικες

Φάση χορήγησης δόσης	Δοσολογικό σχήμα:	Γεωμετρικός μέσος όρος (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (mcg•h/mL)	C _{max} (mcg/mL)	C _{tau} (mcg/mL)
Εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος ³	30 mg μία φορά την ημέρα	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

¹ Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής (PK) βασίστηκαν σε μεμονωμένες post-hoc εκτιμήσεις από μοντέλα πληθυσμιακής PK για άτομα σε μελέτες θεραπείας Φάσης III.

² tau είναι το μεσοδιάστημα των δόσεων: 24 ώρες για την από του στόματος χορήγηση.

³ Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εισαγωγικής φάσης με χορήγηση από του στόματος αντιπροσωπεύουν τη σταθερή κατάσταση.

Απορρόφηση

Η καμποτεγκραβίρη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση, με διάμεσο T_{max} 3 ώρες μετά τη δόση για το σκεύασμα των δισκίων. Με χορήγηση μία φορά την ημέρα, η φαρμακοκινητική σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται σε 7 ημέρες.

Η καμποτεγκραβίρη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή. Η βιοδιαθεσιμότητα της καμποτεγκραβίρης είναι ανεξάρτητη από το περιεχόμενο του γεύματος: τα γεύματα με υψηλή

περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησαν την $AUC_{(0-\infty)}$ της καμποτεγκραβίρης κατά 14% και τη C_{max} κατά 14% σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Αυτές οι αυξήσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καμποτεγκραβίρης δεν έχει προσδιοριστεί.

Κατανομή

Η καμποτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (> 99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, σύμφωνα με δεδομένα *in vitro*. Μετά τη χορήγηση δισκίων από στόματος, ο μέσος φαινόμενος από στόματος όγκος κατανομής (V_z/F) στο πλάσμα είναι 12,3 L. Στον άνθρωπο, η εκτίμηση του V_c/F της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα ήταν 5,27 L και του V_p/F ήταν 2,43 L. Αυτές οι εκτιμήσεις του όγκου, σε συνδυασμό με την υπόθεση της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας, υποδηλώνουν μερική κατανομή της καμποτεγκραβίρης στον εξωκυττάριο χώρο.

Η καμποτεγκραβίρη είναι παρούσα στο γυναικείο και στο αντρικό γεννητικό σύστημα, μετά από εφάπαξ IM ένεση 600 mg, όπως παρατηρήθηκε σε μία μελέτη με υγιείς συμμετέχοντες (n=15). Οι διάμεσες συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης την Ημέρα 3 (το πρώτο δείγμα ιστού για ανάλυση PK) ήταν 0,49 µg/mL στον τραχηλικό ιστό, 0,29 µg/mL στο τραχηλοκολπικό υγρό, 0,37 µg/mL στον κολπικό ιστό, 0,32 µg/mL στον ιστό από το ορθό και 0,69 µg/mL στο υγρό από το ορθό, που είναι πάνω από την *in vitro* PA-IC90.

In vitro, η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1, του OATP2B1, του OATP1B3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT1).

Βιομετασχηματισμός

Η καμποτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως από την UGT1A1 και σε μικρό βαθμό από την UGT1A9. Η καμποτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας > 90% του συνολικού ραδιενεργού άνθρακα στο πλάσμα. Μετά την από στόματος χορήγηση στον άνθρωπο, η καμποτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης καμποτεγκραβίρης είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το 47% της συνολικής από στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη καμποτεγκραβίρη στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στο μη απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν ή στην χολική απέκκριση του συζευγμένου γλυκουρονιδίου, το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση προς σχηματισμό της μητρικής ουσίας στον εντερικό αυλό. Η καμποτεγκραβίρη ανιχνεύτηκε σε δείγματα χολής στον δωδεκαδάκτυλο. Ο γλυκουρονιδικός μεταβολίτης ανιχνεύτηκε επίσης σε ορισμένα, αλλά όχι σε όλα, τα δείγματα χολής του δωδεκαδακτύλου. Το 27% της συνολικής από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως γλυκουρονιδικός μεταβολίτης (75% του απεκκρινόμενου με τα ούρα ραδιενεργού κλάσματος, 20% της συνολικής δόσης).

Η καμποτεγκραβίρη δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό αναστολέα των ακόλουθων ενζύμων και μεταφορέων: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 και UGT2B17, P-gp, BCRP, αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, μεταφορέας εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1, MATE 2-K, πρωτεΐνη αντοχής σε πολλαπλά φάρμακα (MRP) 2 ή MRP4.

Αποβολή

Η καμποτεγκραβίρη έχει μέση τελική ημίσεια ζωής 41 ώρες και φαινόμενη κάθαρση (CL/F) 0,21 L ανά ώρα.

Πολυμορφισμοί

Σε μία μετα-ανάλυση μελετών με υγιή άτομα και άτομα με HIV-λοίμωξη, τα άτομα με γονότυπους UGT1A1 που σχετίζονται με μειωμένο μεταβολισμό της καμποτεγκραβίρης εμφάνισαν μέση αύξηση κατά 1,3 έως 1,5 φορές των AUC , C_{max} και C_{tau} της καμποτεγκραβίρης σε σταθερή κατάσταση σε

σύγκριση με τα άτομα με γονότυπους που σχετίζονται με φυσιολογικό μεταβολισμό μέσω του UGT1A1. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με πολυμορφισμούς του UGT1A1.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Φυλή

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη φυλή.

Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του ΔΜΣ στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει του ΔΜΣ.

Εφηβοί

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των εφήβων συμμετεχόντων με και των ενηλίκων συμμετεχόντων με λοίμωξη και χωρίς λοίμωξη από τον HIV-1 από το πρόγραμμα ανάπτυξης της καμποτεγκραβίρης. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους εφήβους με σωματικό βάρος ≥ 35 kg.

Πίνακας 9 Παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την από του στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης μία φορά την ημέρα σε εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών (≥ 35 kg)

Φάση χορήγησης δόσης	Δοσολογικό σχήμα:	Γεωμετρικός μέσος όρος (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)
Εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος ^c	30 mg μία φορά την ημέρα	203 (136,320)	11 (7,4,16,6)	6,4 (4,2,10,5)

^a Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής (ΦΚ) βασίστηκαν σε μεμονωμένες εκ των υστέρων εκτιμήσεις από μοντέλα ΦΚ πληθυσμού τόσο σε έναν πληθυσμό εφήβων (n=147) με HIV-1 λοίμωξη από τον και με σωματικό βάρος 35.2-98.5 kg και έναν μη μολυσμένο από τον ιό HIV πληθυσμό εφήβων (n=62) βάρους 39,9-167 kg.

^b tau είναι το μεσοδιάστημα των δόσεων: 24 ώρες για την από του στόματος χορήγηση.

^c Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εισαγωγικής φάσης με χορήγηση από του στόματος αντιπροσωπεύουν τη σταθερή κατάσταση.

Η φαρμακοκινητική και οι συστάσεις χορήγησης της καμποτεγκραβίρης σε παιδιατρικά άτομα ηλικίας κάτω των 12 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Παιδιά

Η φαρμακοκινητική και οι συνιστώμενες δόσεις της καμποτεγκραβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με βάρος μικρότερο από 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής της καμποτεγκραβίρης δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την καμποτεγκραβίρη σε άτομα ηλικίας > 65 ετών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 έως < 30 mL/min που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση) και αντίστοιχων υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (τα οποία δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και αντίστοιχων υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία A ή B κατά Child-Pugh). Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (βαθμολογία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος χρησιμοποιώντας *in vitro* δοκιμασίες σε βακτήρια και καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, καθώς και σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε τρωκτικά. Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε καμποτεγκραβίρη από στόματος σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα (> 20 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση (MRHD) των 30 mg/ημέρα από στόματος).

Σε μία μελέτη ανάπτυξης του εμβρύου δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς εκβάσεις στην ανάπτυξη μετά την από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης σε κυοφορούντα κουνέλια σε τοξική για τη μητέρα δόση έως 2.000 mg/kg/ημέρα (0,66 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην από στόματος MRHD) ή σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα (> 30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην από στόματος MRHD). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (μειωμένο σωματικό βάρος) με την από στόματος δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα. Μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους έδειξαν ότι η καμποτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να ανιχνευτεί στον εμβρυϊκό ιστό.

Σε προγεννητικές και μεταγεννητικές (PPN) μελέτες σε αρουραίους, η καμποτεγκραβίρη προκάλεσε, κατά τρόπο αναπαραγωγίμο, καθυστέρηση στην έναρξη του τοκετού και αύξηση του αριθμού των θνησιγενών εμβρύων και των θανάτων των νεογνών στην από στόματος δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα (> 30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην από στόματος MRHD). Η χαμηλότερη δόση καμποτεγκραβίρης των 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην από στόματος MRHD) δεν συσχετίστηκε με καθυστερημένο τοκετό ή νεογνική θνησιμότητα. Σε μελέτες σε κουνέλια και αρουραίους δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην επιβίωση κατά τη γέννηση των εμβρύων με καισαρική τομή. Δεδομένης της αναλογίας της έκθεσης, η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης ημερήσιας θεραπείας με υψηλές δόσεις καμποτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από στόματος σε αρουραίους (26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (39 εβδομάδες). Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο

ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους ή πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε καμποτεγκραβίρη από στόματος σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα ή 500 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη της τοξικότητας σε πιθήκους διάρκειας 14 ημερών και 28 ημερών, παρατηρήθηκαν γαστρεντερικές (GI) επιδράσεις (απώλεια σωματικού βάρους, έμεση, πολτώδη/υδαρή κόπρανα και μέτρια έως σοβαρή αφυδάτωση) οι οποίες οφείλονταν στην τοπική χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος (από του στόματος) και όχι σε συστηματική τοξικότητα.

Σε μία 3-μηνιαία μελέτη σε αρουραίους, όταν η καμποτεγκραβίρη χορηγήθηκε με μηνιαία υποδόρια (SC) ένεση (έως 100 mg/kg/δόση), μηνιαία IM ένεση (έως 75 mg/kg/δόση) ή εβδομαδιαία SC ένεση (100 mg/kg/δόση), δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ή νέες τοξικότητες σε όργανα-στόχους (σε εκθέσεις >49 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη MRHD IM δόση των 600 mg).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υπρομελλόζη (E464)

Άμυλο καρβοξυμεθυλικό νατρίουχο

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές φιάλες από HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με βιδωτά καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, σφραγισμένες μέσω θερμικής επαγωγής με μεμβράνη επενδεδυμένη με πολυαιθυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1760/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

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

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του APRETUDE σε ένα Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Για να συμπληρώσουν τις συνήθεις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου, το εκπαιδευτικό υλικό στοχεύει στον μετριασμό των κινδύνων ορομετατροπής του HIV, της ανάπτυξης ανοχής και σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής, συμπεριλαμβανομένης της μη συμμόρφωσης με τη θεραπεία σε άτομα που λαμβάνουν APRETUDE αυξάνοντας την επίγνωση αυτών των κινδύνων και παρέχοντας πληροφορίες καθοδήγησης σε συνταγογράφους και άτομα.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου διατίθεται στην αγορά το APRETUDE, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο και αναμένεται να συνταγογραφήσουν και/ή να χρησιμοποιήσουν το APRETUDE έχουν πρόσβαση/είναι διαθέσιμο το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό, το οποίο περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Οδηγός για συνταγογράφους
- Οδηγός για άτομα σε κίνδυνο
- Λίστα ελέγχου συνταγογράφων
- Κάρτα Υπενθύμισης για άτομα σε κίνδυνο

Τα βασικά μηνύματα των πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου για το APRETUDE για προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP) περιγράφονται παρακάτω.

Ο οδηγός για συνταγογράφους θα περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Λεπτομέρειες για τη χρήση του APRETUDE για προφύλαξη πριν από την έκθεση ως μέρος μιας συνολικής στρατηγικής πρόληψης της HIV-1 λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης άλλων μέτρων πρόληψης του HIV-1 (όπως π.χ. γνώση της κατάστασης του HIV-1, τακτικοί έλεγχοι για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, χρήση προφυλακτικού).
- Υπενθύμιση ότι το APRETUDE θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης από HIV-1 σε άτομα που έχουν επιβεβαιωθεί ότι είναι HIV αρνητικά.
- Τα άτομα θα πρέπει να επιβεβαιώνονται εκ νέου ότι είναι αρνητικά στον HIV σε κάθε επίσκεψη ένεσης ενώ λαμβάνουν το APRETUDE για προφύλαξη πριν από την έκθεση.
- Εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που συνάδουν με οξεία ιογενή λοίμωξη και υπάρχουν υπόνοιες για πρόσφατες (< 1 μήνα) εκθέσεις στον HIV-1, η κατάσταση HIV-1 θα πρέπει να επιβεβαιωθεί εκ νέου.
- Λεπτομέρειες σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης ανοχής στο APRETUDE εάν ένα άτομο αποκτήσει HIV-1 είτε πριν, είτε κατά τη λήψη του APRETUDE ή μετά τη διακοπή του APRETUDE.
- Σημασία έναρξης αντιρετροϊκής θεραπείας (ART) σε περιπτώσεις λοίμωξης από HIV-1 σε άτομα που είναι ύποπτα ή επιβεβαιωμένα με διάγνωση HIV-1.
- Το APRETUDE δεν αποτελεί πλήρες σχήμα ART για τη θεραπεία του HIV-1 και έχουν εμφανιστεί μεταλλάξεις ανοχής στον HIV σε άτομα με μη ανιχνευμένη HIV-1 λοίμωξη που ελάμβαναν μόνο APRETUDE.
- Εξέταση εναλλακτικών μορφών PrEP μη μακράς δράσης μετά τη διακοπή της ένεσης APRETUDE για εκείνα τα άτομα που παραμένουν σε κίνδυνο λοίμωξης από HIV, η οποία θα πρέπει να ξεκινήσει εντός 2 μηνών από την τελική ένεση APRETUDE.

- Σημασία της περιοδικής παροχής συμβουλών σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο να μην συμμορφώνονται αυστηρά με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα/ραντεβού του APRETUDE για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης από HIV-1 και της πιθανής ανάπτυξης ανοχής.

Η λίστα ελέγχου συνταγογράφου θα παρέχει υπενθυμίσεις για αξιολογήσεις και συμβουλές κατά την αρχική και την επίσκεψη παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων:

- Έλεγχο για επιβεβαίωση της αρνητικής κατάστασης του HIV-1 σε κάθε επίσκεψη ένεσης για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής στο APRETUDE.
- Για επιβεβαίωση εκ νέου της κατάστασης του HIV-1, εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που συνάδουν με οξεία ιογενή λοίμωξη και υπάρχει υποψία πρόσφατης έκθεσης (< 1 μήνα) στον HIV-1.
- Για να ξεκινήσει αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) σε περιπτώσεις απόκτησης HIV-1 σε άτομα που είναι ύποπτα ή επιβεβαιωμένα με διάγνωση HIV-1
- Για να συζητηθεί και να επαναληφθεί η σημασία της συμμόρφωσης με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα/ραντεβού του APRETUDE για τη μείωση του κινδύνου απόκτησης HIV-1 και της πιθανής ανάπτυξης ανοχής.
- Για να συνοψισθεί και να επαναληφθεί ότι το APRETUDE για προφύλαξη πριν από την έκθεση αποτελεί μέρος μιας συνολικής στρατηγικής πρόληψης της HIV-1 λοίμωξης συμπεριλαμβανομένης της χρήσης άλλων μέτρων πρόληψης του HIV-1 (όπως π.χ. γνώση της κατάστασης του HIV-1, τακτικοί έλεγχοι για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα λοιμώξεις, χρήση προφυλακτικού).
- Για να εξετασθούν εναλλακτικές μορφές PrEP μη μακράς δράσης μετά τη διακοπή της ένεσης APRETUDE για εκείνα τα άτομα που παραμένουν σε κίνδυνο λοίμωξης από HIV, η οποία θα πρέπει να ξεκινήσει εντός 2 μηνών από την τελική ένεση APRETUDE.

Ο Οδηγός για άτομα που διατρέχουν κίνδυνο θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζουν τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο πριν, κατά τη λήψη και μετά τη διακοπή του APRETUDE, όπως:

- Απαιτήσεις ότι το APRETUDE για προφύλαξη πριν από την έκθεση αποτελεί μέρος μιας συνολικής στρατηγικής πρόληψης της λοίμωξης από τον HIV-1, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης άλλων μέτρων πρόληψης του HIV-1 (π.χ. γνώση της κατάστασης του HIV-1, τακτικός έλεγχος για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, προφυλακτικό χρήση).
- Υπενθύμιση ότι το APRETUDE θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης από HIV-1 σε άτομα που έχουν επιβεβαιωθεί ότι είναι HIV αρνητικά.
- Τα άτομα θα πρέπει να επιβεβαιώνονται εκ νέου ότι είναι αρνητικά στον HIV σε κάθε επίσκεψη ένεσης ενώ λαμβάνουν το APRETUDE για προφύλαξη πριν από την έκθεση
- Σημασία ενημέρωσης του γιατρού εάν υπάρχει υποψία πρόσφατης (< 1 μήνα) έκθεσης στον HIV-1.
- Το APRETUDE από μόνο του δεν αποτελεί πλήρες σχήμα για τη θεραπεία του HIV-1
- Διασφάλιση της αυστηρής συμμόρφωσης με το δοσολογικό σχήμα/ραντεβού για τη μείωση του κινδύνου απόκτησης HIV-1 και της πιθανής ανάπτυξης ανοχής.
- Εξέταση εναλλακτικών μορφών PrEP μη μακράς δράσης μετά τη διακοπή του APRETUDE, εάν εξακολουθούν να κινδυνεύουν από την λοίμωξη HIV.

Η κάρτα υπενθύμισης για άτομα που διατρέχουν κίνδυνο θα περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Ημερομηνία της επόμενης επίσκεψης ένεσης APRETUDE των ατόμων.
- Υπενθύμιση της σημασίας της αυστηρής συμμόρφωσης με το δοσολογικό σχήμα/ραντεβού για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης από HIV 1 και της πιθανής ανάπτυξης ανοχής.
- Υπενθύμιση ότι η προφύλαξη πριν από την έκθεση με APRETUDE αποτελεί μέρος μιας συνολικής στρατηγικής πρόληψης της λοίμωξης HIV-1, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης άλλων μέτρων πρόληψης του HIV-1 (π.χ. γνώση της κατάστασης του HIV-1, τακτικός έλεγχος για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, χρήση προφυλακτικού).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ – ΕΝΕΣΗ 600 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apretude 600 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 600 mg καμποτεγκραβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: μαννιτόλη, πολυσορβικό 20, πολυαιθυλενογλυκόλη και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Περιεχόμενα: 1 φιαλίδιο

Περιεχόμενα: 25 φιαλίδια

3 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδομυϊκή χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – ΕΝΕΣΗ 600 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Apretude 600 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
καμποτεγκραβίρη
IM

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ - ΔΙΣΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apretude 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg καμποτεγκραβίρης (ως νατριούχο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1760/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

apretude

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ - ΔΙΣΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apretude 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg καμποτεγκραβίρης (ως νατριούχο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1760/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Apretude 600 mg ενέσιμο ελαιώδη παρατεταμένης αποδέσμευσης καμποτεγκραβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Apretude και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Apretude
3. Πώς χορηγείται το Apretude
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Apretude
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Apretude και ποια είναι η χρήση του

Το Apretude περιέχει το δραστικό συστατικό καμποτεγκραβίρη. Η καμποτεγκραβίρη ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ιντεγκράσης (INI).

Το Apretude χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην πρόληψη της μόλυνσης από τον HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης. Αυτό ονομάζεται **προφύλαξη πριν από την έκθεση: PrEP** (βλ. παράγραφο 2). Πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές, όπως είναι η χρήση προφυλακτικών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Apretude

Μη χρησιμοποιήσετε το Apretude:

- εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα, ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες και/ή στοματικές πληγές.
- σε περίπτωση **αλλεργίας (υπερευαισθησίας)** στην καμποτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε **θετικοί στον HIV** ή δεν γνωρίζετε εάν είστε θετικοί στον HIV. Το Apretude μπορεί να βοηθήσει μόνο στη μείωση του κινδύνου να μολυνθείτε από τον HIV πριν μολυνθείτε. **Πρέπει να υποβληθείτε σε έλεγχο** για να επιβεβαιωθεί ότι είστε αρνητικοί στον HIV πριν πάρετε το Apretude.
- εάν παίρνετε **οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - *καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).
 - *ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)

Αυτά τα φάρμακα ελαττώνουν την αποτελεσματικότητα του Apretude μειώνοντας την ποσότητα του Apretude στο αίμα.

➔ Εάν πιστεύετε ότι αυτά ισχύουν για εσάς, ή εάν δεν είσαστε σίγουροι, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η λήψη μόνο του Apretude μπορεί να μην αποτρέψει τη μόλυνση από τον HIV.

Η λοίμωξη από τον HIV μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο που είναι θετικό στον HIV ή μέσω μολυσμένου αίματος. Παρόλο που το Apretude μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης, εξακολουθείτε να διατρέχετε κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Θα πρέπει να ληφθούν και άλλα μέτρα για την περαιτέρω μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV:

- **Να υποβάλλεστε σε έλεγχο** για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις όταν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Αυτές οι λοιμώξεις διευκολύνουν τη μόλυνση από τον HIV.
- **Χρησιμοποιείτε προφυλακτικό** κατά τη στοματική ή τη διεισδυτική σεξουαλική επαφή.
- Μην μοιράζεστε ή επαναχρησιμοποιείτε βελόνες ή άλλον εξοπλισμό χορήγησης ενέσεων ή φαρμάκων.
- Μην μοιράζεστε προσωπικά αντικείμενα που ενδέχεται να έχουν αίμα ή σωματικά υγρά (όπως ξυραφάκια ή οδοντόβουρτσες).

Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις πρόσθετες προφυλάξεις που απαιτούνται για να μειωθεί περαιτέρω ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HIV.

Μειώστε τον κίνδυνο να προσβληθείτε από τον HIV:

Υπάρχει κίνδυνος αντοχής σε αυτό το φάρμακο εάν μολυνθείτε από τον HIV. Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο δεν θα αποτρέψει τη λοίμωξη από τον HIV. Για να ελαχιστοποιήσετε αυτόν τον κίνδυνο και να αποτρέψετε τη μόλυνση από τον HIV, είναι σημαντικό να:

- **πηγαίνετε στα προγραμματισμένα ραντεβού σας** για να λάβετε την ένεση Apretude. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκέφτεστε να σταματήσετε τις ενέσεις, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV. Εάν διακόψετε, ή καθυστερήσετε να λάβετε την ένεση Apretude, θα χρειαστεί να πάρετε άλλα φάρμακα ή προφυλάξεις για να μειωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HIV και πιθανής ανάπτυξης ιικής αντοχής.
- **υποβάλλεστε σε έλεγχο για HIV** όταν το συστήσει ο γιατρός σας. Πρέπει να υποβάλλεστε τακτικά σε έλεγχο ώστε να επιβεβαιωθεί ότι παραμένετε αρνητικοί στον HIV κατά τη διάρκεια της λήψης του Apretude.
- **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι έχετε μολυνθεί από τον HIV (μπορεί να εμφανίσετε ασθένεια που μοιάζει με γρίπη). Μπορεί να θέλει να πραγματοποιήσει περισσότερες εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι εξακολουθείτε να είστε αρνητικοί στον HIV.

Η ένεση Apretude είναι ένα φάρμακο μακράς δράσης

Εάν σταματήσετε τις ενέσεις Apretude, η καμποτεγκραβίρη θα παραμείνει στον οργανισμό σας για διάστημα έως ενός έτους ή περισσότερο μετά την τελευταία σας ένεση, **αλλά αυτό δεν θα επαρκεί για την προστασία σας από τη μόλυνση.**

Είναι σημαντικό να πηγαίνετε στα προγραμματισμένα ραντεβού σας για τη λήψη της ένεσης Apretude. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκέφτεστε να σταματήσετε την PrEP.

Μόλις σταματήσετε τις ενέσεις Apretude, μπορεί να χρειαστεί να πάρετε άλλα φάρμακα για να μειωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HIV ή να χρησιμοποιήσετε άλλες προφυλάξεις για ασφαλή σεξουαλική επαφή.

Ηπατικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε

πιο στενή παρακολούθηση. (Ανατρέξτε επίσης στις «Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Έφηβοι

Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με την ψυχική υγεία σας πριν και κατά τη λήψη του Apretude. Ενημερώστε το γιατρό εάν έχετε προβλήματα ψυχικής υγείας. Ίσως χρειαστεί να παρακολουθείστε πιο στενά (Βλέπε επίσης ενότητα 4).

Σοβαρή δερματική αντίδραση:

Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με το Apretude. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Apretude και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Αλλεργική αντίδραση

Το Apretude περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης, συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης, μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως *αντίδραση υπερευαισθησίας*. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να επαγρυπνείτε όσο λαμβάνετε το Apretude.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 αυτού του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους με σωματικό βάρος κάτω των 35 kg, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτά τα άτομα.

Άλλα φάρμακα και Apretude

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς ιατρική συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Apretude ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Apretude μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα.

Το Apretude δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν το πόσο καλά δρα το φάρμακο (βλ. «Μη χρησιμοποιήσετε το Apretude» στην παράγραφο 2). Αυτά συμπεριλαμβάνουν τα εξής:

- *καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).
- *ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε:

- **ριφαμπουτίνη** (για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η φυματίωση). Μπορεί να χρειαστεί να λαμβάνετε τις ενέσεις Apretude πιο συχνά.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε πρόσθετους ιατρικούς ελέγχους.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Το Apretude δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η επίδραση του Apretude στην εγκυμοσύνη είναι άγνωστη. Ενημερώστε τον γιατρό σας: εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί ή εάν μείνετε έγκυος. Μη σταματήσετε να πηγαίνετε στα ραντεβού σας για να λάβετε το Apretude χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος για εσάς και τον κίνδυνο για το μωρό σας από την έναρξη/συνέχιση του Apretude.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Apretude μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, η καμποτεγκραβίρη ενδέχεται να περάσει στο μητρικό γάλα για έως 12 μήνες μετά την τελευταία ένεση του Apretude. Εάν θηλάζετε, ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός θα εξετάσει το όφελος και τους κινδύνους του θηλασμού για εσάς και το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Apretude μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

➔ **Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

3. Πώς χορηγείται το Apretude

Αυτό το φάρμακο χορηγείται ως ένεση των 600 mg. Ένας νοσοκόμος ή γιατρός θα σας χορηγήει το Apretude στον μυ του γλουτού σας.

Πρέπει να έχετε αρνητικό αποτέλεσμα σε έλεγχο για HIV πριν σας χορηγηθεί το Apretude.

Η πρώτη και η δεύτερη ένεση του Apretude θα σας χορηγηθούν με διαφορά ενός μηνός. Μετά τη δεύτερη δόση, το Apretude θα σας χορηγείται ως μία ένεση μία φορά κάθε 2 μήνες.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ενέσεις Apretude, εσείς και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσετε να πάρετε πρώτα τα δισκία καμποτεγκραβίρης (ονομάζεται *εισαγωγική περίοδος με από στόματος χορήγηση*). Η εισαγωγική περίοδος επιτρέπει σε εσάς και στον γιατρό σας να εκτιμήσετε εάν είναι κατάλληλο να προχωρήσετε στις ενέσεις.

Εάν αποφασίσετε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με δισκία:

- Θα πρέπει να λαμβάνετε ένα δισκίο Apretude των 30 mg μία φορά την ημέρα, για περίπου ένα μήνα.
- Θα πρέπει να λάβετε την πρώτη σας ένεση την ίδια ημέρα με τη λήψη του τελευταίου δισκίου ή το αργότερο 3 ημέρες μετά.
- Στη συνέχεια θα λαμβάνετε μία ένεση κάθε 2 μήνες

Πρόγραμμα ενέσεων για τη χορήγηση κάθε 2 μήνες

Πότε	Ποιο φάρμακο
Πρώτη και δεύτερη ένεση με διαφορά ενός μηνός	Apretude 600 mg
Τρίτη ένεση και μετά, κάθε δύο μήνες	Apretude 600 mg

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Apretude από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται από έναν γιατρό ή νοσοκόμο, επομένως είναι απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν ανησυχείτε, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας και θα λάβετε την αντιμετώπιση που απαιτείται.

Αν παραλείψετε μία ένεση Apretude

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για να κανονίσετε νέο ραντεβού.

Είναι σημαντικό να τηρείτε τα τακτικά, προγραμματισμένα ραντεβού σας για τη λήψη της ένεσης και τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV (βλ. παράγραφο 2). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκέφτεστε να σταματήσετε το Apretude.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι δεν θα μπορέσετε να κάνετε την ένεση του Apretude τη συνηθισμένη χρονική στιγμή. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να πάρετε δισκία καμποτεγκραβίρης αντί για την ένεση, μέχρι να μπορέσετε να λάβετε ξανά την ένεση του Apretude.

Μη σταματήσετε να λαμβάνετε τις ενέσεις Apretude χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Συνεχίστε τη λήψη των ενέσεων Apretude για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μη σταματήσετε εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε και εξακολουθείτε να διατρέχετε κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV, ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει ένα άλλο φάρμακο για PrEP εντός 2 μηνών μετά την τελευταία ένεση του Apretude.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Apretude και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- κοκκινωπές, μη ανυψωμένες με τη μορφή στόχου ή κυκλικές, στον κορμό, συχνά με κεντρικές φουσκάλες, ξεφλούδισμα του δέρματος, έλκη στο στόμα, στο λαιμό, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα και στα μάτια. Πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να προηγηθούν αυτών των σοβαρών δερματικών εξανθημάτων (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Αυτές οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως **1 στα 10.000** άτομα).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Apretude περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης, συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης, μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- δερματικό εξάνθημα
- υψηλή θερμοκρασία (πυρετός)
- έλλειψη ενέργειας (κόπωση)
- πρήξιμο, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (αγγειοοίδημα), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις.

➔ **Επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό.** Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει να διεξάγει εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ, τους νεφρούς ή το αίμα σας και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Apretude.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- διάρροια
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης:
 - πολύ συχνά: πόνος (που σπάνια μπορεί να περιλαμβάνει προσωρινή δυσκολία στο περπάτημα) και ενόχληση, μία σκληρή μάζα (σκλήρυνση) ή εξόγκωμα (οζίδιο)
 - συχνά: ερυθρότητα (ερύθημα), φαγούρα (κνησμός), πρήξιμο, θερμότητα, μούδιασμα (αναισθησία) ή μώλωπες, (που μπορεί να περιλαμβάνει δυσχρωματισμό ή συλλογή αίματος κάτω από το δέρμα)
 - όχι συχνά: συλλογή πύου (απόστημα), αίσθηση θερμότητας (πυρεξία)
- μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (αυξημένες τρανσαμινάσες), όπως μετρώνται με εξετάσεις αίματος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- κατάθλιψη
- άγχος
- ανώμαλα όνειρα
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- ζάλη
- τάση για εμετό (ναυτία)
- εμετός
- στομαχικός πόνος (κοιλιακό άλγος)
- αέρια (μετεωρισμός)
- εξάνθημα
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- έλλειψη ενέργειας (κόπωση)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- απόπειρα αυτοκτονίας
- σκέψεις αυτοκτονίας (ιδίως σε άτομα που είχαν προηγουμένως κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας)
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- κνίδωση
- πρήξιμο (αγγειοοίδημα), μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος, που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθημα νύστας (υπνηλία)
- αύξηση του σωματικού βάρους.
- τάση για λιποθυμία, κατά τη διάρκεια της ένεσης ή μετά από αυτή (αγγειοπνευμονογαστρική αντίδραση). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία.
- ηπατική βλάβη (ηπατοτοξικότητα). Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου μέρους των ματιών, απώλεια της όρεξης, φαγούρα, ευαισθησία στο στομάχι, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα.
- Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος, ένα προϊόν της διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως μετράται με εξετάσεις αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Apretude

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος είναι υπεύθυνοι για τη σωστή φύλαξη αυτού του φαρμάκου.

Μην καταψύχετε.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Apretude

Η δραστική ουσία είναι η καμποτεγκραβίρη.

Κάθε φιαλίδιο των 3 mL περιέχει 600 mg καμποτεγκραβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Μαννιτόλη (E421)

Πολυσορβικό 20 (E432)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Apretude και περιεχόμενα της συσκευασίας

Η καμποτεγκραβίρη είναι ένα λευκό έως ανοιχτό ροζ εναιώρημα, που διατίθεται σε καφέ γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και προστατευτικό κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Ολλανδία

Παρασκευαστής

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Apretude

600mg

ενέσιμο εναιώρημα
παρατεταμένης
αποδέσμευσης

Καμποτεγκραβίρη

Για ενδομυϊκή χρήση

Οδηγίες Χρήσης

3mL

Επισκόπηση

Σε κάθε επίσκεψη απαιτείται μία ένεση: καμποτεγκραβίρη 3 mL (600 mg).

Η καμποτεγκραβίρη είναι ένα εναιώρημα το οποίο δεν χρειάζεται περαιτέρω αραιώση ή ανασύσταση.

Η καμποτεγκραβίρη προορίζεται μόνο για ενδομυϊκή χρήση. Πρέπει να χορηγείται στον γλουτό.

Σημείωση: Συνιστάται να χρησιμοποιείται ο μέσος γλουτιαίος μυς.



Πληροφορίες φύλαξης

- Οι συνθήκες φύλαξης περιγράφονται λεπτομερώς στη συσκευασία.



Μην καταψύχετε.

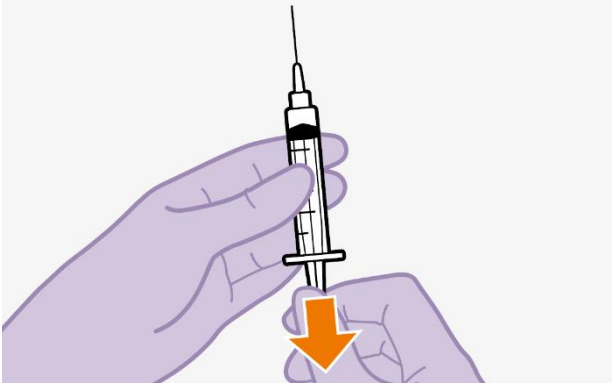
Για την προετοιμασία της ένεσης

• 1 σύριγγα με Luer-Lock (5 mL) • 1 βελόνα αναρρόφησης με Luer-Lock ή συσκευή αναρρόφησης (για την αναρρόφηση του εναιωρήματος)
Για τη χορήγηση της ένεσης
• 1 επιπλέον βελόνα με Luer-Lock (χρησιμοποιήστε βελόνα ασφαλείας εάν διατίθεται) διαμετρήματος 23, 1,5 ίντσα Λάβετε υπόψη τη σωματική διάπλαση του ασθενούς και χρησιμοποιήστε την ιατρική σας κρίση για να επιλέξετε το κατάλληλο μήκος βελόνας για την ένεση.

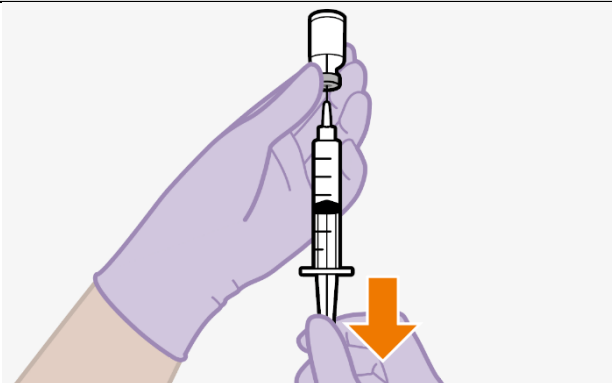
Θα χρειαστείτε επίσης	
• Μη αποστειρωμένα γάντια • 2 κομμάτια βαμβάκι με οινόπνευμα • 1 γάζα • Έναν κατάλληλο περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων	
Προετοιμασία	
1. Επιθεωρήστε το φιαλίδιο	
Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης και το φάρμακο 	• Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης Μην το χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει • Επιθεωρήστε το φιαλίδιο. Εάν μπορείτε να δείτε ξένα σώματα, μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν. Σημείωση: Το γυαλί του φιαλιδίου της καμποτεγκραβίρης έχει καφέ απόχρωση.
2. Ανακινήστε έντονα	

	• Κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά και ανακινήστε το δυνατά για 10 ολόκληρα δευτερόλεπτα, όπως φαίνεται στην εικόνα. • Αναστρέψτε το φιαλίδιο και ελέγξτε την επανεναιώρηση. Το εναιώρημα θα πρέπει να είναι ομοιόμορφο. Εάν το εναιώρημα δεν είναι ομοιόμορφο, ανακινήστε ξανά το φιαλίδιο. • Είναι φυσιολογικό να παρατηρήσετε μικρές φυσαλίδες αέρα. • Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. • Καθαρίστε το ελαστικό πώμα με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Μην αφήσετε τίποτα να έρθει σε επαφή με το ελαστικό πώμα μετά τον καθαρισμό.
---	--

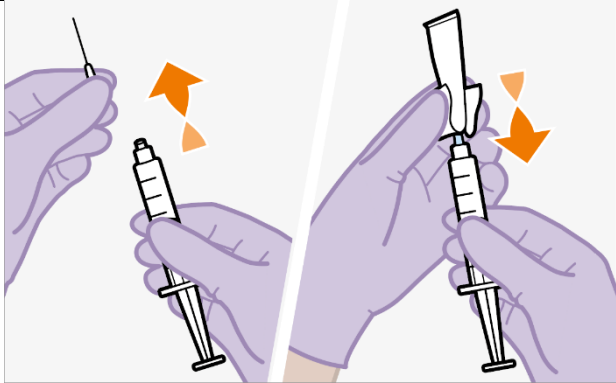
3. Προετοιμάστε τη σύριγγα και τη βελόνα

	• Συνεχίστε την προετοιμασία της ένεσης σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. • Παράδειγμα: προσαρτήστε τη βελόνα αναρρόφησης στη σύριγγα. • Συνιστάται η εισαγωγή 1 mL αέρα στο φιαλίδιο για να επιτραπεί η αναρρόφηση του απαιτούμενου όγκου.
--	--

4. Αντλήστε αργά τη δόση

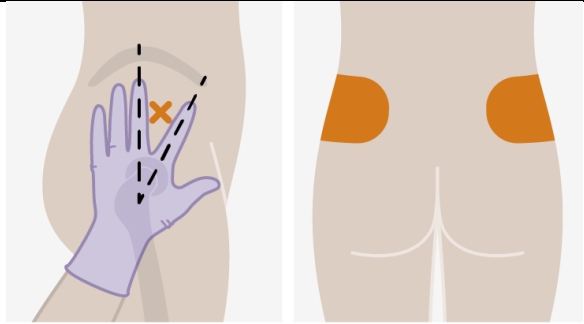
	• Αναστρέψτε τη σύριγγα και το φιαλίδιο και αντλήστε αργά όσο το δυνατό περισσότερη ποσότητα υγρού μέσα στη σύριγγα. Μπορεί να υπάρχει περισσότερο υγρό από την ποσότητα της δόσης. Σημείωση: Ελέγξτε ότι το εναιώρημα είναι ομοιόμορφο και έχει λευκό έως ανοικτό ροζ χρώμα.
---	---

5. Προσαρτήστε τη βελόνα της ένεσης

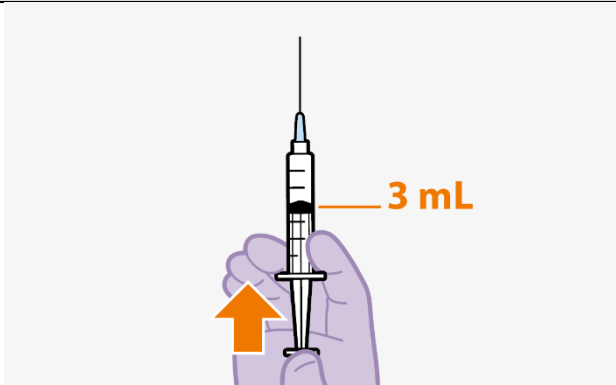
	• Ανοίξτε τη συσκευασία της βελόνας για να φανεί η βάση της βελόνας. • Κρατώντας τη σύριγγα όρθια, στρίψτε δυνατά τη σύριγγα πάνω στη βελόνα της ένεσης. • Προσαρτήστε τη βελόνα της ένεσης. • Αφαιρέστε τη συσκευασία της βελόνας από τη βελόνα.
---	--

Ένεση

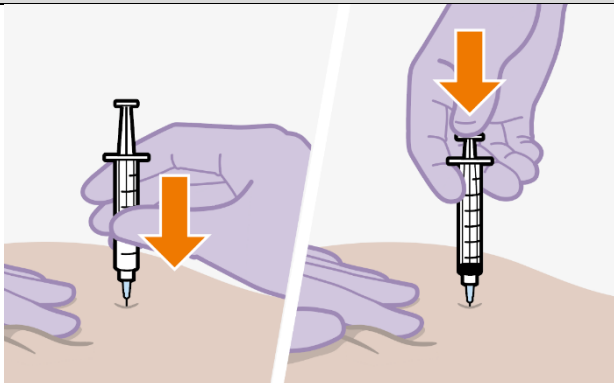
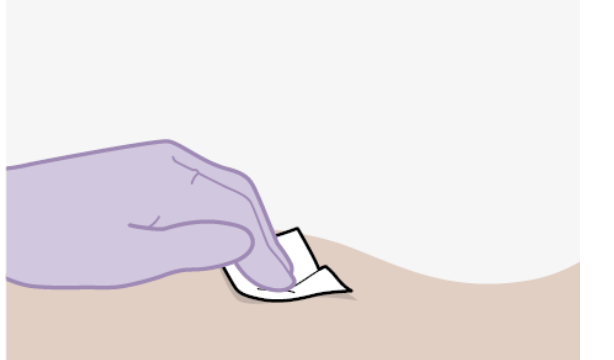
6. Προετοιμάστε τη θέση της ένεσης

	Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στον γλουτό. Επιλέξτε μία από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεση: • Μέσος γλουτιαίος μυς (συνιστάται) • Μείζων γλουτιαίος μυς (άνω εξωτερικό τεταρτημόριο) Σημείωση: Μόνο για ενδομυϊκή χρήση στον γλουτό. Να μη χορηγείται ενδοφλεβίως.
Μέσος γλουτιαίος μυς	Μείζων γλουτιαίος μυς

7. Απομακρύνετε το επιπλέον υγρό

	• Τραβήξτε και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας. • Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω. Σπρώξτε το έμβολο στη δόση 3 mL για να απομακρυνθεί το επιπλέον υγρό και τυχόν φυσαλίδες αέρα. Σημείωση: Καθαρίστε τη θέση της ένεσης με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει προτού συνεχίσετε.
---	--

8. Τεντώστε το δέρμα

	Χρησιμοποιήστε την τεχνική «Ζ» για την ένεση για να ελαχιστοποιήσετε τη διαρροή φαρμάκου από τη θέση της ένεσης. • Τραβήξτε σταθερά το δέρμα που καλύπτει τη θέση της ένεσης, μετατοπίζοντάς το κατά μία ίντσα (2,5 cm) περίπου. • Κρατήστε το σε αυτή τη θέση για την ένεση.
9. Χορηγήστε τη δόση	
	• Εισάγετε τη βελόνα σε όλο το μήκος της ή αρκετά βαθιά μέχρι να φτάσετε στον μυ. • Διατηρώντας τεντωμένο το δέρμα – σπρώξτε αργά το έμβολο μέχρι κάτω. • Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα έχει αδειάσει. • Τραβήξτε τη βελόνα και αφήστε αμέσως το τεντωμένο δέρμα.
10. Ελέγξτε τη θέση της ένεσης	
	• Εφαρμόστε πίεση στη θέση της ένεσης χρησιμοποιώντας ένα επίθεμα γάζας. • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας μικρός επίδεσμος εάν υπάρχει αιμορραγία. • Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες βελόνες, τη σύριγγα και το φιαλίδιο σύμφωνα με την κατά τόπους νομοθεσία περί υγείας και ασφάλειας. Μην κάνετε μάλαξη στην περιοχή.

Ερωτήσεις και απαντήσεις

1. Εάν η συσκευασία έχει αποθηκευτεί σε ψυγείο, είναι ασφαλές να ζεστάνω το φιαλίδιο για να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πιο γρήγορα;

Θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν να είστε έτοιμοι για τη χορήγηση της ένεσης, για να επιτραπεί στο φάρμακο να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

Το καλύτερο είναι να αφήσετε το φιαλίδιο να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου με φυσικό τρόπο. Ωστόσο, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη θερμότητα των χεριών σας για να επιταχύνετε το ζέσταμα, αλλά βεβαιωθείτε ότι η θερμοκρασία του φιαλιδίου δεν υπερβαίνει τους 30°C.

Μη χρησιμοποιείτε καμία άλλη μέθοδο για το ζέσταμα.

2. Πόσο χρόνο μπορεί να μείνει το φάρμακο στη σύριγγα;

Το καλύτερο είναι να χορηγήσετε το φάρμακο (θερμοκρασία δωματίου) το συντομότερο δυνατό μετά την άντληση. Ωστόσο, το φάρμακο μπορεί να μείνει στη σύριγγα έως και για 2 ώρες πριν από την ένεση.

Εάν το φάρμακο παραμένει στη σύριγγα για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ωρών, η γεμισμένη σύριγγα και η βελόνα πρέπει να απορριφθούν.

3. Γιατί πρέπει να βάλω αέρα στο φιαλίδιο;

Η εισαγωγή 1 mL αέρα στο φιαλίδιο διευκολύνει την άντληση της δόσης στη σύριγγα.

Χωρίς τον αέρα, κάποια ποσότητα υγρού μπορεί να επιστρέψει στο φιαλίδιο κατά λάθος, αφήνοντας στη σύριγγα λιγότερη ποσότητα φαρμάκου από την προβλεπόμενη.

4. Γιατί συνιστάται η χορήγηση στον μέσο γλουτιαίο μυ;

Η χορήγηση στον μέσο γλουτιαίο μυ συνιστάται επειδή αυτή η θέση βρίσκεται μακριά από μείζονα νεύρα και αιμοφόρα αγγεία. Η χορήγηση στον μείζονα γλουτιαίο μυ είναι αποδεκτή εφόσον την προτιμά ο επαγγελματίας υγείας. Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται σε καμία άλλη θέση.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Apretude 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία καμποτεγκραβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Apretude και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Apretude
3. Πώς να πάρετε το Apretude
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Apretude
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Apretude και ποια είναι η χρήση του

Το Apretude περιέχει το δραστικό συστατικό καμποτεγκραβίρη. Η καμποτεγκραβίρη ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ιντεγκράσης (INI).

Το Apretude χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην πρόληψη της μόλυνσης από τον HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης. Αυτό ονομάζεται **προφύλαξη πριν από την έκθεση: PrEP** (βλ. παράγραφο 2). Πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές, όπως είναι η χρήση προφυλακτικών.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλέψει να πάρετε δισκία Apretude πριν σας χορηγηθεί η ένεση Apretude για πρώτη φορά (ονομάζεται *εισαγωγική περίοδος με χορήγηση από στόματος*, βλ. παράγραφο 3).

Εάν σας χορηγούνται ενέσεις Apretude, αλλά δεν μπορείτε να λάβετε την ένεσή σας, ο γιατρός μπορεί επίσης να σας συστήσει να πάρετε τα δισκία Apretude αντί της ένεσης, μέχρι να μπορέσετε να λάβετε ξανά την ένεση (βλ. παράγραφο 3).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Apretude

Μη χρησιμοποιήσετε το Apretude:

- εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα, ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες και/ή στοματικές πληγές.

- σε περίπτωση **αλλεργίας** (*υπερευαισθησίας*) στην καμποτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε **θετικοί στον HIV** ή δεν γνωρίζετε εάν είστε θετικοί στον HIV. Το Apretude μπορεί να βοηθήσει μόνο στη μείωση του κινδύνου να μολυνθείτε από τον HIV πριν μολυνθείτε. **Πρέπει να υποβληθείτε σε έλεγχο** για να επιβεβαιωθεί ότι είστε αρνητικοί στον HIV πριν πάρετε το Apretude.
- εάν παίρνετε **οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα**:
 - *καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).
 - *ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)

Αυτά τα φάρμακα ελαττώνουν την αποτελεσματικότητα του Apretude μειώνοντας την ποσότητα του Apretude στο αίμα

➔ Εάν πιστεύετε ότι αυτά ισχύουν για εσάς, ή εάν δεν είσαστε σίγουροι, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η λήψη μόνο του Apretude μπορεί να μην αποτρέψει την HIV λοίμωξη.

Η λοίμωξη από τον HIV μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο που είναι θετικό στον HIV ή μέσω μολυσμένου αίματος. Παρόλο που το Apretude μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης, εξακολουθείτε να διατρέχετε κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Θα πρέπει να ληφθούν και άλλα μέτρα για την περαιτέρω μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV:

- **Να υποβάλλεστε σε έλεγχο** για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις όταν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Αυτές οι λοιμώξεις διευκολύνουν τη μόλυνση από τον HIV.
- **Χρησιμοποιείτε προφυλακτικό** κατά τη στοματική ή τη διεισδυτική σεξουαλική επαφή.
- Μη μοιράζεστε ή επαναχρησιμοποιείτε βελόνες ή άλλον εξοπλισμό χορήγησης ενέσεων ή φαρμάκων.
- Μη μοιράζεστε προσωπικά αντικείμενα που ενδέχεται να έχουν αίμα ή σωματικά υγρά (όπως ξυραφάκια ή οδοντόβουρτσες).

Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις πρόσθετες προφυλάξεις που απαιτούνται για να μειωθεί περαιτέρω ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HIV.

Μειώστε τον κίνδυνο να προσβληθείτε από τον HIV:

Υπάρχει κίνδυνος αντοχής σε αυτό το φάρμακο εάν μολυνθείτε από τον HIV. Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο δεν θα αποτρέψει τη λοίμωξη από τον HIV. Για να ελαχιστοποιήσετε αυτόν τον κίνδυνο και να αποτρέψετε τη μόλυνση από τον HIV, είναι σημαντικό να:

- **παίρνετε τα δισκία Apretude κάθε ημέρα** για να μειώσετε τον κίνδυνο, όχι μόνο όταν νομίζετε ότι έχετε διατρέξει κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV. Μην παραλείψετε καμία δόση του Apretude ή σταματήσετε να το παίρνετε. Η παράλειψη δόσεων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να μολυνθείτε από τον HIV.
- **υποβάλλεστε σε έλεγχο για HIV** όταν το συστήσει ο γιατρός σας. Πρέπει να υποβάλλεστε τακτικά σε έλεγχο ώστε να επιβεβαιωθεί ότι παραμένετε αρνητικοί στον HIV κατά τη διάρκεια της λήψης του Apretude.
- **ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μολυνθεί από τον HIV (μπορεί να εμφανίσετε ασθένεια που μοιάζει με γρίπη). Μπορεί να θέλει να πραγματοποιήσει περισσότερες εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι εξακολουθείτε να είστε αρνητικοί στον HIV.

Ηπατικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε πιο στενή παρακολούθηση. (Ανατρέξτε επίσης στις «Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Έφηβοι

Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας την ψυχική υγεία πριν και κατά τη λήψη του Apretude. Ενημερώστε το γιατρό εάν έχετε προβλήματα ψυχικής υγείας. Ίσως χρειαστεί να παρακολουθείτε πιο στενά (Βλέπε επίσης παράγραφο 4).

Σοβαρή δερματική αντίδραση:

Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με το Apretude. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Apretude και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Αλλεργική αντίδραση

Το Apretude περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης, συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης, μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως *αντίδραση υπερευαισθησίας*. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να επαγρυπνείτε όσο λαμβάνετε το Apretude.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 αυτού του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 35 kg, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτά τα άτομα.

Άλλα φάρμακα και Apretude

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς ιατρική συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Apretude ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Apretude μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα.

Το Apretude δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν το πόσο καλά δρα το φάρμακο (Βλ. «Μη χρησιμοποιήσετε το Apretude» στην παράγραφο 2). Αυτά συμπεριλαμβάνουν τα εξής:

- *καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαιντοΐνη* (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).
- *ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **αντιόξινα** (φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσπεψίας και της καούρας). Τα αντιόξινα μπορούν να σταματήσουν την απορρόφηση του φαρμάκου που περιέχουν τα δισκία Apretude από τον οργανισμό σας. **Μην πάρετε αυτά τα φάρμακα** κατά τις τελευταίες 2 ώρες πριν από τη λήψη του Apretude ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε πρόσθετους ιατρικούς ελέγχους.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Το Apretude δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η επίδραση του Apretude στην εγκυμοσύνη είναι άγνωστη. Ενημερώστε τον γιατρό σας: εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί ή εάν μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος για εσάς και τον κίνδυνο για το μωρό σας από την έναρξη/συνέχιση του Apretude.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Apretude μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός θα εξετάσει το όφελος και τους κινδύνους του θηλασμού για εσάς και το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Apretude μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

➔ **Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Apretude περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Apretude περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Apretude

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πρέπει να έχετε αρνητικό αποτέλεσμα σε έλεγχο για HIV πριν πάρετε το Apretude.

Όταν ξεκινάτε θεραπεία με ενέσεις Apretude, εσείς και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσετε να ξεκινήσετε πρώτα τη θεραπεία με δισκία καμποτεγκραβίρης σε μία εισαγωγική περίοδο με χορήγηση από στόματος.

Αυτό επιτρέπει στον γιατρό σας να εκτιμήσει εάν είναι κατάλληλο να προχωρήσει στις ενέσεις.

Εάν αποφασίσετε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με δισκία για την εισαγωγική περίοδο με χορήγηση από στόματος:

- Θα πρέπει να λαμβάνετε ένα δισκίο Apretude των 30 mg μία φορά την ημέρα, για περίπου ένα μήνα.
- **Μετά από ένα μήνα λήψης δισκίων**, θα πρέπει να λάβετε την πρώτη σας ένεση την ίδια ημέρα με τη λήψη του τελευταίου δισκίου ή το αργότερο 3 ημέρες μετά.
- Στη συνέχεια θα λαμβάνετε μία ένεση κάθε 2 μήνες

Πρόγραμμα εισαγωγικής περιόδου με χορήγηση από του στόματος

Πότε	Ποιο φάρμακο
1 ^{ος} μήνας	Δισκίο Apretude των 30 mg μία φορά την ημέρα
Τον 2 ^ο και τον 3 ^ο μήνα	Ένεση Apretude των 600 mg κάθε μήνα
Από τον 5 ^ο μήνα και μετά	Ένεση Apretude των 600 mg κάθε δύο μήνες

Εάν δεν μπορείτε να λάβετε την ένεση Apretude, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να πάρετε δισκία Apretude αντί της ένεσης, μέχρι να μπορέσετε να λάβετε ξανά την ένεση.

Πώς να πάρετε τα δισκία

Τα δισκία Apretude θα πρέπει να τα καταπίνετε με μικρή ποσότητα νερού. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Μην πάρετε αντιόξινα (φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσπεψίας και της καούρας) κατά τις τελευταίες 2 ώρες πριν από τη λήψη ενός δισκίου Apretude ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά από τη λήψη του, καθώς αυτό μπορεί να σταματήσει την απορρόφηση των δισκίων Apretude από τον οργανισμό σας και να το καταστήσει λιγότερο αποτελεσματικό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Apretude από την κανονική

Αν πάρετε πολλά δισκία Apretude, **συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** και θα λάβετε την αντιμετώπιση που απαιτείται. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη φιάλη των δισκίων Apretude.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Apretude

Εάν το αντιληφθείτε εντός 12 ωρών από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Apretude, πάρτε το δισκίο που παραλείψατε το συντομότερο δυνατό. Εάν το αντιληφθείτε μετά από 12 ώρες, τότε παραλείψτε τη συγκεκριμένη δόση και πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μικρότερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Apretude, πάρτε ένα άλλο δισκίο. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Apretude, δεν θα πρέπει να πάρετε άλλο δισκίο έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Apretude χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας

Συνεχίστε τη λήψη του Apretude για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μη σταματήσετε εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Apretude και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- κοκκινωπές, μη ανυψωμένες κηλίδες, με τη μορφή στόχου ή κυκλικές, στον κορμό, συχνά με κεντρικές φουσκάλες, ξεφλούδισμα του δέρματος, έλκη στο στόμα, στο λαιμό, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα και στα μάτια. Πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να

προηγηθούν αυτών των σοβαρών δερματικών εξανθημάτων (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Αυτές οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Apretude περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης, συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης, μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- δερματικό εξάνθημα
- υψηλή θερμοκρασία (πυρετός)
- έλλειψη ενέργειας (κόπωση)
- πρήξιμο, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (αγγειοοίδημα), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις.

➔ **Επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό.** Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει να διεξάγει εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ, τους νεφρούς ή το αίμα σας και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Apretude.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- διάρροια
- αίσθηση θερμότητας (πυρεξία)
- μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (αυξημένες τρανσαμινάσες), όπως μετρούνται με εξετάσεις αίματος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- κατάθλιψη
- άγχος
- ανώμαλα όνειρα
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- ζάλη
- τάση για εμετό (ναυτία)
- εμετός
- στομαχικός πόνος (κοιλιακό άλγος)
- αέρια (μετεωρισμός)
- εξάνθημα
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- έλλειψη ενέργειας (κόπωση)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας (ιδίως σε άτομα που είχαν προηγουμένως κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας)
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- κνίδωση
- πρήξιμο (αγγειοοίδημα), μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος, που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθημα νύστας (υπνηλία)
- αύξηση του σωματικού βάρους.

- ο ηπατική βλάβη (ηπατοτοξικότητα). Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου μέρους των ματιών, απώλεια της όρεξης, φαγούρα, ευαισθησία στο στομάχι, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ασυνήθιστα σκουρόχρωμα σύρα
- ο Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος, ένα προϊόν της διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως μετράται με εξετάσεις αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Apretude

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξη του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Apretude

Η δραστική ουσία είναι η καμποτεγκραβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg καμποτεγκραβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Υπρομελλόζη (E464)
Άμυλο καρβοξυμεθυλικό νατρίουχο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Εμφάνιση του Apretude και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Apretude είναι λευκά, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «SV CTV» στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε φιάλες με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά.

Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.