

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apretude 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 600 mg kabotegraviiri 3 ml-s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.  
Valge kuni heleroosa suspensioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Apretude koos turvalise seksiga on näidustatud kokkupuute-eelseks profülaktikaks, et vähendada sugulisel teel leviva HIV-1 infektsiooniga nakatumise ohtu kõrge riskiga täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Apretude'ga peab määrama HIV kokkupuute-eelse profülaktika (*pre-exposure prophylaxis*, PrEP) kasutamiskogemusega arst.

Iga süste peab tegema tervishoiutöötaja.

Enne ravi alustamist kabotegraviiriga ja iga järgneva kabotegraviiri süste puhul tuleb isikuid testida HIV-1 suhtes (vt lõik 4.3). Kombineeritud antigeeni/antikeha test ning samuti HIV-RNA-põhine test peavad mõlemad andma negatiivse vastuse. Raviarstidel soovitatakse teha mõlemad testid, isegi kui HIV-RNA-põhise testi tulemus selgub pärast kabotegraviiri süstimist. Kui mõlemat testi hõlmav kombineeritud testimisstrateegia ei ole kättesaadav, tuleb testimisel järgida riiklikke juhiseid.

Enne ravi alustamist Apretude'ga tuleb hoolikalt valida isikud, kes on nõus vajaliku annustamisskeemiga ning neid tuleb nõustada annustamisviiside ajakava järgimise olulisuse suhtes, aitamaks vähendada HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski.

Arst ja isik võivad otsustada kasutada kabotegraviiri tablette suukaudse sissejuhatava ravina enne Apretude süstetega alustamist, et hinnata ravimi taluvust, või jätkata kohe Apretude süstetega (annustamissoovitused on toodud tabelis 1 ja tabelis 2).

### Annustamine

#### Suukaudne sissejuhatav ravi

Suukaudse sissejuhatava ravi kohta teabe saamiseks lugeda Apretude suukaudsete tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

## Süstimine

### *Alustussüstet*

Soovitav algannus on üks 600 mg intramuskulaarne süste. Kui kasutatud on suukaudset sissejuhatavat ravi, tuleb esimene süste kavandada suukaudse sissejuhatava ravi viimasele päevale või teha see sellele järgneva 3 päeva jooksul.

Üks kuu hiljem tuleb teha teine 600 mg intramuskulaarne süste. Teise 600 mg alustussüste võib teha kuni 7 päeva jooksul enne või pärast kavandatud annustamiskuupäeva.

### *Jätkusüstet – 2-kuulise vahega*

Pärast teist alustussüstet on täiskasvanutele soovitatav jätkusüstete annus üks 600 mg intramuskulaarne süste, manustatuna iga 2 kuu järel. Süsted võib teha kuni 7 päeva jooksul enne või pärast kavandatud süstimiskuupäeva.

**Tabel 1 Soovitav intramuskulaarsete süstete ajakava**

|               | <b>Alustussüstet (ühekuulise vahega)</b>  | <b>Jätkusüstet (kahekuulise vahega)</b>                                      |
|---------------|---|--|
| <b>Ravim</b>  | <b>Ravi alustamine süstetega:<br/>1. ja 2. kuu<br/><u>või</u><br/>pärast suukaudset sissejuhatavat ravi: 2. ja 3. kuu</b> | <b>Kaks kuud pärast esimest alustussüstet ja pärast seda iga 2 kuu järel</b> |
| Kabotegraviir | 600 mg  | 600 mg   |

### Vahelejäänud annused

Isikuid, kellel jääb kavandatud süstimisvisiit vahele, tuleb uuesti hinnata, tagamaks, et PrEP-i uuesti alustamine on endiselt sobiv.

Kui ei saa vältida viivitust, mis kestab üle 7 päeva kavandatud süstimiskuupäevast, on tegemist vahelejäänud annusega. Seetõttu võib kasutada kabotegraviiri 30 mg tablette üks kord ööpäevas kuni kahe kuu vältel, et asendada üks kavandatud süstimisvisiit. Suukaudse ravi esimene annus tuleb võtta ligikaudu kaks kuud (+/- 7 päeva) pärast kabotegraviiri viimast süstet. Suukaudse PrEP-i kestuse korral üle kahe kuu on soovitatav kasutada muud PrEP-raviskeemi.

Süstimist tuleb uuesti alustada päeval, mil suukaudne annustamine lõpeb või 3 päeva jooksul pärast seda, nagu on soovitatud tabelis 2.

**Tabel 2 Süstimissoovitused pärast vahelejäänud süsteid või pärast suukaudse PrEP-i kasutamist süste asendamiseks**

| <b>Vahelejäänud annused</b>   |   |
|---|---|
| <b>Viimasest süstest kulunud aeg</b>                                    | <b>Soovitus</b>   |
| <b>Kui teine süste jääb vahele ja esimesest süstest kulunud aeg on:</b> |   |
| ≤ 2 kuud  | Manustada üks 600 mg süste niipea kui võimalik ja jätkata süsteravi iga 2 kuu järel.  |
| > 2 kuud  | Alustada ravi uuesti ühe 600 mg alustussüstega, millele järgneb teine 600 mg alustussüste üks kuu hiljem. Pärast seda tuleb ravimit süstida iga kahe kuu järel. |

|  |   |
|--|---|
| <b>Kui 3. või järgnev süste jääb vahele ja eelmisest süstest kulunud aeg on:</b> |   |
| ≤ 3 kuud   | Manustada üks 600 mg süste niipea kui võimalik ja jätkata süsteravi iga 2 kuu järel.  |
| > 3 kuud   | Alustada ravi uuesti ühe 600 mg alustussüstega, millele järgneb teine 600 mg alustussüste üks kuu hiljem. Pärast seda tuleb ravimit süstida iga kahe kuu järel. |

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel inimestel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kabotegraviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel isikutel on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerge või mõõduka maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh' klass A või B) ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh' klass C [vt lõik 5.2]) ei ole kabotegraviiri kasutamist uuritud. Kui kabotegraviiri manustatakse raske maksakahjustusega isikule, peab ravimi kasutamisel rakendama ettevaatust.

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni raske neerukahjustusega isikutel ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  ja ei saa dialüüsi [vt lõik 5.2]) ei ole vaja annust kohandada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega neeruasendusravi saavatel isikutel ei ole kabotegraviiri kasutamist uuritud. Kuna kabotegraviiri seonduvus plasmavalkudega on üle 99%, ei ole oodata dialüüsi mõju kabotegraviiri ekspositsioonile. Kui kabotegraviiri manustatakse neeruasendusravi saavale isikule, peab ravimi kasutamisel rakendama ettevaatust.

#### *Lapsed*

Kabotegraviiri ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 35 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Intramuskulaarne. Ravimit tuleb süstida ventrogluteaalsesse (soovitav, sest see piirkond jääb eemale suurtest närvidest ja veresoontest) või dorsogluteaalsesse piirkonda.

Peab rakendama ettevaatust, et vältida ravimi tahtmatut süstimist veresoonde.

Pärast suspensiooni süstlasse tõmbamist tuleb süste teha niipea kui võimalik, kuid ravim võib olla süstlas kuni 2 tundi. Kui ravim jääb süstlasse kauemaks kui 2 tunniks, tuleb ravimiga täidetud süstal ja nõel minema visata.

Apretude süstimisel peavad tervishoiutöötajad arvesse võtma isiku kehamassiindeksit (KMI), tagamaks, et kasutatakse tuharalihaseeni ulatuvat nõelapikkust.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Isikud, kelle HIV-1 staatus on teadmata või positiivne (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Samaaegne kasutamine koos rifampitsiini, rifapentiini, karbamasepiini, okskarbasepiini, fenütoiini või fenobarbitaaliga (vt lõik 4.5).

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### HIV-1 infektsiooni üldine ennetusstrateegia

Apretude ei pruugi alati olla efektiivne HIV-infektsiooni ennetamisel (vt lõik 5.1). Olulise viirusvastase toimega seotud kabotegraviiri kontsentratsioon (> 4x valgu järgi kohandatud inhibeeriv kontsentratsioon, PA-IC90, vt lõik 5.2) saabub ja jääb püsima tundide jooksul pärast suukaudse sissejuhatava ravi alustamist ja 7 päeva jooksul pärast esimest süstet (ilma suukaudse sissejuhatava ravita). Täpne aeg Apretude HIV-1 PrEP-i eesmärgil kasutamise algusest kuni HIV-1 infektsiooni vastase maksimaalse kaitse saavutamiseni ei ole teada.

Apretude tuleb PrEP-i eesmärgil kasutada osana HIV-1 infektsiooni üldisest ennetusstrateegiast, mis sisaldab ka teiste HIV-1 ennetusmeetmete kasutamist (nt HIV-1 staatuse teadmine, regulaarne testimine teiste sugulisel teel levivate nakkuste suhtes, kondoomi kasutamine).

Apretude tohib HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski vähendamiseks kasutada ainult isikutel, kelle HIV-negatiivne staatus on kinnitatud (vt lõik 4.3). Apretude iga järgneva süste puhul tuleb uuesti kinnitada, et isik on HIV-negatiivne. Kombineeritud antigeeni/antikeha test ning samuti HIV-RNA-põhine test peavad mõlemad andma negatiivse vastuse. Raviarstidel soovitatakse teha mõlemad testid, isegi kui HIV-RNA-põhise testi tulemus selgub pärast kabotegraviiri süstimist. Kui mõlemat testi hõlmav kombineeritud testimisstrateegia ei ole kättesaadav, tuleb Apretude kasutamise aegsel testimisel järgida riiklikke juhiseid.

Kui esinevad ägedale viirusinfektsioonile vastavad kliinilised sümptomid ja kahtlustatakse hiljutist (< 1 kuu jooksul) kokkupuudet HIV-1-ga, tuleb uuesti kinnitada HIV-1 staatus.

### Võimalik resistentsuse tekkerisk

Kui inimene nakatub HIV-1-ga kas enne Apretude manustamist või selle ajal või pärast ravi lõpetamist Apretude'ga, esineb võimalik risk resistentsuse tekkeks kabotegraviiri suhtes (vt „Apretude süsteravi pikaajaline mõju“). Selle riski minimeerimiseks on tähtis kinnitada HIV-1 negatiivne staatus iga järgneva Apretude süste puhul. Kombineeritud antigeeni/antikeha test ning samuti HIV-RNA-põhine test peavad mõlemad andma negatiivse vastuse. Raviarstidel soovitatakse teha mõlemad testid, isegi kui HIV-RNA-põhise testi tulemus selgub pärast kabotegraviiri süstimist. Kui mõlemat testi hõlmav kombineeritud testimisstrateegia ei ole kättesaadav, tuleb testimisel järgida riiklikke juhiseid. Isikud, kellel diagnoositakse HIV-1 infektsioon, peavad viivitamatult alustama retroviirusvastast ravi (*anti-retroviral therapy*, ART).

Apretude üksinda ei ole HIV-1 täielik raviskeem ja mõnedel tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes said ainult Apretude, on tekkinud HIV-1 resistentsusmutatsioonid.

### Ravijärgimuse tähtsus

Isikuid tuleb regulaarselt nõustada, et nad järgiksid rangelt soovitatavat suukaudse sissejuhatava ravi ja süsteravi ajakava, vähendamaks HIV-1-ga nakatumise riski ja võimalikku resistentsuse teket.

### Apretude süsteravi pikaajaline mõju

Kabotegraviiri jääkkontsentratsioonid võivad süsteemis vereringes püsida pikaajaliselt (kuni 12 kuud või kauem), seetõttu tuleb Apretude süsteravi pikaajaliste mõjudega arvestada juhul, kui ravimi kasutamine lõpetatakse ja kasutatakse PrEP-i muid mitteprolongeeritud vorme, senikaua või mis tahes ajal, kui esineb HIV-ga nakatumise risk Apretude'ga ravi lõpetamisele järgnevate kuude jooksul (vt lõik 5.2).

Tervishoiutöötajad peavad arutama Apretude kasutamisega seotud kasu ja riske rasedusvõimeliste isikutega või raseduse ajal (vt lõik 4.6).

## Ülitundlikkusreaktsioonid

Teatud on ülitundlikkusreaktsioonidest integraasi inhibiitorite, sealhulgas kabotegraviiri suhtes. Neid reaktsioone iseloomustavad lööve, üldsümptomid ja mõnikord organfunktsiooni häire, sh maksakahjustus. Ülitundlikkusnähtude või sümptomite ilmnemisel (sealhulgas, kuid mitte ainult raskekujuline lööve või lööbega kaasnev palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalu, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näo turse, hepatiit, eosinofiilia või angioödeem) tuleb kohe lõpetada Apretude ja teiste kahtlusaluste ravimite manustamine. Jälgida tuleb kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.2 „Apretude süsteravi pikaajaline mõju“ ja lõik 4.8).

## Hepatotoksilisus

Hepatotoksilisusest on teatud piiratud arvul kabotegraviiri saavatel isikutel, kellel on teadaolev diagnoositud maksahaigus või mitte (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes kasutati kabotegraviiri suukaudset sissejuhatavat ravi, aitamaks tuvastada isikuid, kellel võib olla risk hepatotoksilisuse tekkeks.

Soovitav on jälgida kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid ning kui kinnitust leiab hepatotoksilisus, tuleb ravi Apretude'ga lõpetada ja ravida isikuid vastavalt kliinilisele vajadusele (vt „Apretude süsteravi pikaajaline mõju“).

## Noorukid

Kabotegraviiri kasutamisel, eriti olemasoleva psühhiaatrilise haigusega isikutel, on teatud suitsiidimõtetest ja -katsetest (vt lõik 4.8). Kuigi kliinilised uuringud ei näidanud psühhiaatrilise haiguse suurenenud esinemissagedust noorukitel võrreldes täiskasvanutega, siis teades noorukite populatsiooni tundlikkust, tuleb neid nõustada enne Apretude väljakirjutamist ja regulaarselt ravi saamise ajal ning ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

## Koostoimed teiste ravimitega

Ettevaatlik peab olema Apretude süsteravi määramisel koos ravimitega, mis võivad vähendada selle ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite toime kabotegraviiri farmakokineetikale

Kabotegraviiri metaboliseerib peamiselt uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas (UGT) 1A1 ja vähemal määral UGT1A9. Ravimid, mis on UGT1A1 või UGT1A9 tugevad indutseerijad, vähendavad arvatavasti kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis viib toime puudumiseni (vt lõik 4.3 ja tabel 3 allpool). UGT1A1 madala aktiivsusega isikutel, mida esindab maksimaalne kliiniline UGT1A1 inhibeerimine, on suukaudse kabotegraviiri keskmine AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{tau}$  suurenenud kuni 1,5 korda. UGT1A1 inhibiitorite kasutamisel ei soovitata Apretude annust kohandada.

Kabotegraviir on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat, kuid tänu suurele läbitungimisvõimele ei tohiks kabotegraviiri koosmanustamine P-gp või BCRP inhibiitoritega selle imendumist muuta.

### Kabotegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

*In vivo* ei täheldatud kabotegraviiri toimet midasolaamile, mis on tsütokroom P450 (CYP) 3A4 substraat. *In vitro* ei indutseerinud kabotegraviir CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4.

*In vitro* inhibeeris kabotegraviir orgaaniliste anioonide transportereid (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) ja OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ). Seetõttu peab olema ettevaatlik kabotegraviiri koosmanustamisel kitsa terapeutilise indeksiga OAT1/3 substraatidega (nt metotreksaat).

*In vitro* ja kliinilisele ravimite koostoimeprofiilile tuginedes ei tohiks kabotegraviir teiste retroviirusvastaste ravimite (sh proteaasi inhibiitorid, nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, integraasi inhibiitorid, rakku sisenemise inhibiitorid ja ibalizumab) kontsentratsiooni muuta.

Kabotegraviiri süstesuspensiooniga ei ole ravimite koostoimete uuringuid läbi viidud. Tabelis 3 toodud andmed ravimite koostoimete kohta on saadud suukaudse kabotegraviiri uuringutest (sisalduse suurenemine on tähistatud kui „↑“, sisalduse vähenemine kui „↓“, muutuste puudumine kui „↔“, kontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala kui „AUC“, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon kui „ $C_{max}$ “, kontsentratsioon annustamisintervalli lõpus kui „ $C_t$ “).

**Tabel 3 Ravimite koostoimed**

| Ravimid<br>ravimrühmade järgi                                    | Koostoime<br>Geomeetriline keskmine<br>muutus (%)  | Soovitused seoses koosmanustamisega  |
|--|--|--|
| <i>HIV-1 viirusvastased ravimid</i>                              |  |  |
| Mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor:<br>etraviriin  | Kabotegraviir ↔<br>AUC ↑ 1%<br>$C_{max}$ ↑ 4%<br>$C_t$ ↔ 0%  | Etraviriin ei muutnud oluliselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Etraviriini kasutamise järgselt süsteravi alustades ei ole vaja Apretude annust kohandada.   |
| Mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor:<br>rilpiviriin | Kabotegraviir ↔<br>AUC ↑ 12%<br>$C_{max}$ ↑ 5%<br>$C_t$ ↑ 14%<br><br>Rilpiviriin ↔<br>AUC ↓ 1%<br>$C_{max}$ ↓ 4%<br>$C_t$ ↓ 8% | Rilpiviriin ei muutnud oluliselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni või vastupidi. Koosmanustamisel ei ole vaja Apretude ega rilpiviriini annust kohandada.  |
| <i>Antikonvulsandid</i>  |  |  |
| Karbamasepiin<br>Okskarbasepiin<br>Fenütoiin<br>Fenobarbitaal    | Kabotegraviir ↓  | Metabolismi indutseerijad võivad oluliselt vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).   |
| <i>Mükobakterivastased ravimid</i>                               |  |  |
| Rifampitsiin   | Kabotegraviir ↓<br>AUC ↓ 59%<br>$C_{max}$ ↓ 6%   | Rifampitsiin vähendas oluliselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis tõenäoliselt viib ravimi toime kadumiseni. Annustamissoovitusi Apretude koosmanustamisel rifampitsiiniga ei ole kindlaks tehtud ja Apretude samaaegne manustamine rifampitsiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). |
| Rifapentiin  | Kabotegraviir ↓  | Rifapentiin võib oluliselt vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Rifabutiin                                     | Kabotegraviir ↓<br>AUC ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 26%   | Kui rifabutiini kasutamist alustatakse enne või samaaegselt kabotegraviiri esimese alustussüsteaga, on kabotegraviiri soovitatav annustamisskeem üks 600 mg süste, millele 2 nädalat hiljem järgneb teine 600 mg alustussüste ning seejärel süstitakse ravimit üks kord kuus senikaua, kui kestab ravi rifabutiiniga.<br><br>Kui rifabutiini kasutamist alustatakse teise alustussüste ajal või hiljem, on soovitatav annus 600 mg üks kord kuus senikaua, kestab ravi rifabutiiniga.<br><br>Pärast rifabutiini kasutamise lõpetamist on kabotegraviiri soovitatav annus 600 mg iga 2 kuu järel. |
| <i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>             |  |  |
| Etüüülöstradiool (EE) ja levonorgestreel (LNG) | EE ↔<br>AUC ↑ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>C <sub>τ</sub> ↔ 0%<br><br>LNG ↔<br>AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 7% | Kabotegraviir ei muutnud kliiniliselt olulisel määral etüüülöstradiooli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsioone. Apretude'ga koosmanustamisel ei ole vaja suukaudsete kontratseptiivide annust kohandada.  |

### Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada Apretude süsteravi pikaajalise mõju osas. Kui naine kavatses rasestuda, tuleb arutada Apretude PrEP-i eesmärgil kasutamise alustamise/jätkamisega seotud kasu ja riske (vt lõik 4.4).

### Rasedus

Kabotegraviiri kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Kabotegraviiri mõju rasedusele ei ole teada.

Loomkatsetes ei olnud kabotegraviir teratogeenne tiinetel rottidel ja küülikutel, kuid kokkupuutel terapeutilisest annusest suuremate annustega täheldati loomadel kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Selle leiu tähtsus inimese rasedusele ei ole teada.

Apretude süsteravi kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui loodetak kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Kabotegraviiri on tuvastatud süsteemses vereringes kuni 12 kuud või kauem pärast süsteravi, seetõttu tuleb raseduse ajal arvestada loote võimaliku kokkupuutega (vt lõik 4.4).



## Imetamine

Loomadelt saadud andmetele tuginedes eritub kabotegraviir arvatavasti rinnapiima, kuigi seda ei ole inimestel kinnitatud. Kabotegraviir võib pärast viimast süstimist püsida inimese rinnapiimas kuni 12 kuud või kauem.

Imetamine on soovitatav ainult juhul, kui loodetav kasu ületab võimaliku ohu lapsele.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed kabotegraviiri toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Loomkatsed ei näita kabotegraviiri toimet isas- või emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Isikuid tuleb teavitada, et Apretude süsteravi ajal on teatatud pearinglusest, unisusest ja väsimusest. Hinnates isiku autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, tuleb silmas pidada isiku kliinilist seisundit ja Apretude süsteravi kõrvaltoimete profiili.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Uuringus HPTN 083 kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid (82%), peavalu (17%) ja kõhulahtisus (14%).

Uuringus HPTN 084 kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid (38%), peavalu (23%) ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (19%).

#### Kõrvaltoimete tabelloetelu

Kabotegraviiri kõrvaltoimed tuvastati III faasi kliinilistes uuringutes HPTN 083 ja HPTN 084 ning turuletulekujärgsete andmete põhjal. Uuringus HPTN 083 oli pimendatud uuringuravimi kasutusaja mediaan 65 nädalat ja 2 päeva (1 päev kuni 156 nädalat ja 1 päev); kabotegraviiri kasutusaeg kokku oli 3270 isikuaastat. Uuringus HPTN 084 oli pimendatud uuringuravimi kasutusaja mediaan 64 nädalat ja 1 päev (1 päev kuni 153 nädalat ja 1 päev); kabotegraviiri kasutusaeg kokku oli 1920 isikuaastat.

Tabelis 4 on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mille seos kabotegraviiriga loeti täiskasvanutel ja noorukitel vähemalt võimalikuks. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 4 Kõrvaltoimete tabelloetelu<sup>1</sup>**

| MedDRA organsüsteemi klass (SOC) | Esinemissageduse kategooria | Kõrvaltoimed  |
|----------------------------------|-----------------------------|---|
| Immuunsüsteemi häired            | Aeg-ajalt                   | Ülitundlikkus* <sup>6</sup>   |
| Psühhiaatrilised häired          | Sage                        | Ebatavalised unenäod<br>Unetus<br>Depressioon<br>Ärevus   |
|                                  | Aeg-ajalt                   | Suitsiidikatsed <sup>6</sup> , suitsiidimõtted <sup>6</sup><br>(eriti olemasoleva psühhiaatrilise haigusega isikutel) |

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| Närvisüsteemi häired                          | Väga sage | Peavalu  |
|   | Sage      | Pearinglus   |
|   | Aeg-ajalt | Unisus<br>Vasovagaalsed reaktsioonid (vastuseks süstimisele)   |
| Seedetrakti häired                            | Väga sage | Kõhulahtisus   |
|   | Sage      | Iiveldus<br>Kõhuvalu <sup>2</sup><br>Kõhupuhitus<br>Oksendamine  |
| Maksa ja sapiteede häired                     | Aeg-ajalt | Hepatotoksilisus   |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Sage      | Lööve <sup>3</sup>   |
|   | Aeg-ajalt | Urtikaaria* <sup>6</sup><br>Angioödeem* <sup>6</sup>   |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused      | Sage      | Müalgia  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Väga sage | Püreksia <sup>5</sup><br>Süstekoha reaktsioonid <sup>4</sup> (valu ja hellus, sõlme teke, induratsioon)                  |
|   | Sage      | Süstekoha reaktsioon <sup>4</sup> (turse, verevalum, punetus, kuumatunne, sügelus, tuimus)<br>Väsimus<br>Halb enesetunne |
|   | Aeg-ajalt | Süstekoha reaktsioonid <sup>4</sup> (hematoom, värvuse muutus, abstsess)   |
| Uuringud                                      | Väga sage | Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine  |
|   | Aeg-ajalt | Kehakaalu tõus<br>Vere bilirubiinisalduse suurenemine  |

<sup>1</sup> Tuvastatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil teatatud juhtudel ega piirdu ainult nendega, mis olid uurija hinnangul vähemalt võimalikult seotud.

<sup>2</sup> Kõhuvalu hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistermineid: ülakõhuvalu ja kõhuvalu.

<sup>3</sup> Lööve hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistermineid: lööve, erütematoosne lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, morbilliformne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve.

<sup>4</sup> Tabelis loetletud süstekoha reaktsioone on täheldatud kahel või enamal osalejal.

<sup>5</sup> Püreksia hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistermineid: püreksia ja kuumatunne. Enamikest püreksia juhtudest teatati ühe nädala jooksul pärast süstimist.

<sup>6</sup> See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgse kasutamise käigus. Esinemissageduse kategooria põhineb isikutel, kes said kabotegraviiri randomiseeritud kliinilistes uuringutes.

\*Palun vt lõik 4.4.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Paiksed süstekoha reaktsioonid (injection site reactions, ISRid)*

Uuringus HPTN 083 lõpetas ISRide tõttu ravi kabotegraviiriga 2% osalejatest. 20 286 süste kohta teatati 8900 ISRist. Vähemalt ühe süste sai kokku 2117 osalejat. 1740 osaleja (82%) seas, kellel tekkis vähemalt üks ISR, oli ISRide maksimaalne teatatud raskusaste kerge (1. aste, 34% osalejatest), mõõdukas (2. aste, 46% osalejatest) või raske (3. aste, 3% osalejatest). ISRide üldise kestuse mediaan oli 4 päeva. Igal visiidil ISRidest teatanud osalejate osakaal ja ISRide raskusaste vähenesid aja jooksul.

Uuringus HPTN 084 ei lõpetanud ISRide tõttu ravi kabotegraviiriga mitte ükski osaleja. 13 068 süste kohta teatati 1171 ISRist. Vähemalt ühe süste sai kokku 1519 osalejat. 578 osaleja (38%) seas, kellel

tekkis vähemalt üks ISR, oli ISRide maksimaalne teatatud raskusaste kerge (1. aste, 25% osalejatest), mõõdukas (2. aste, 13% osalejatest) või raske (3. aste, < 1% osalejatest). ISRide üldise kestuse mediaan oli 8 päeva. Igal visiidil ISRidest teatanud osalejate osakaal ja ISRide raskusaste vähenesid üldiselt aja jooksul.

#### *Kehakaalu tõus*

Uuringu HPTN 083 41. nädalal ja 97. nädalal oli kabotegraviiri saavate osalejate kehakaalu tõusu mediaan vastavalt 1,2 kg (kvartiilidevaheline vahemik [*Interquartile Range*, IQR] -1,0, 3,5; n = 1623) ja 2,1 kg (IQR -0,9, 5,9; n = 601) võrreldes algväärtusega; tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF)/emtritsitabiini (FTC) rühmas oli kehakaalu tõusu mediaan vastavalt 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4; n = 1611) ja 1,0 kg (IQR -1,9, 4,0; n = 598) võrreldes algväärtusega.

Uuringu HPTN 084 41. nädalal ja 97. nädalal oli kabotegraviiri saavate osalejate kehakaalu tõusu mediaan vastavalt 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n = 1151) ja 4,0 kg (IQR 0,0, 8,0; n = 216) võrreldes algväärtusega; tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF)/emtritsitabiini (FTC) rühmas oli kehakaalu tõusu mediaan vastavalt 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0; n = 1131) ja 3,0 kg (IQR -1,0, 6,0; n = 218) võrreldes algväärtusega.

#### *Laboratoorse teo keemiliste näitajate muutused*

Nii uuringus HPTN 083 kui HPTN 084 täheldati maksaensüümide (ALAT/ASAT) aktiivsuse suurenemist sarnasel arvul osalejatel kabotegraviiri ja TDF/FTC rühmas ning maksimaalne algtaseme järgne suurenemine oli enamasti 1. ja 2. raskusastmega. Uuringus HPTN 083 oli maksimaalse algtaseme järgse 3. või 4. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemisega osalejate arv kabotegraviiri vs. TDF/FTC rühmas vastavalt 40 (2%) vs. 44 (2%) ja maksimaalse algtaseme järgse 3. või 4. astme ASAT-i aktiivsuse suurenemisega osalejate arv 68 (3%) vs. 79 (3%). Uuringus HPTN 084 oli maksimaalse algtaseme järgse 3. või 4. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemisega osalejate arv kabotegraviiri vs. TDF/FTC rühmas vastavalt 12 (< 1%) vs. 18 (1%) ja maksimaalse algtaseme järgse 3. või 4. astme ASAT-i aktiivsuse suurenemisega osalejate arv 15 (< 1%) vs. 14 (< 1%).

Nii kabotegraviiri kui TDF/FTC rühmas lõpetasid üksikud osalejad uuringuravimi kasutamise ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu. Uuringu HPTN 083 kabotegraviiri vs. TDF/FTC rühmas oli ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetanud osalejate arv vastavalt 29 (1%) vs. 31 (1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu 7 (< 1%) vs. 8 (< 1%). Uuringu HPTN 084 kabotegraviiri vs. TDF/FTC rühmas oli ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetanud osalejate arv vastavalt 12 (< 1%) vs. 15 (< 1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu ravi ei katkestatud.

#### Noorukid

64 kabotegraviiri saava HIV-infektsioonita riskirühma kuuluva nooruki (uuringuga liitumise ajal vanuses alla 18 aasta ja kehakaaluga  $\geq 35$  kg) osalusega kahest avatud mitmekesusest kliinilisest uuringust saadud andmete põhjal ei tuvastatud noorukitel uusi ohusignaale võrreldes ohutusprofiiliga täiskasvanutel, kes said kabotegraviiri HIV-1 PrEP-i eesmärgil uuringutes HPTN 083 ja HPTN 084.

Kombineeritud retroviirusvastast baasravi saava 23 HIV-infektsiooniga nooruki (vanuses vähemalt 12 aastat ja kehakaaluga  $\geq 35$  kg) osalusega uuringu MOCHA 16. nädala analüüsist saadud andmete põhjal ei tuvastatud noorukitel, kellele lisati raviskeemi suukaudne kabotegraviir koos järgneva süstitava kabotegraviiriga (n = 8), uusi ohusignaale võrreldes täiskasvanutel kindlaks tehtud kabotegraviiri ohutusprofiiliga (vt lõik 5.1).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Apretude üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi koos vajaliku asjakohase jälgimisega.

On teada, et kabotegraviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega; seetõttu on dialüüs tõenäoliselt ebaefektiivne viis ravimi organismist eemaldamiseks. Apretude süstesuspensiooni üleannustamise korral tuleb arvestada ravimi süstimisjärgse pikaajalise ekspositsiooniga (vt lõik 4.4).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, integraasi inhibiitor, ATC-kood: J05AJ04.

#### Toimemehhanism

Kabotegraviir inhibeerib HIV integraasi, seondudes integraasi aktiivtsentriga ja blokeerides retroviiruse deoksüribonukleiinhappe (DNA) integratsiooni protsessis ahela ülekande etapi, mis on vajalik HIV replikatsioonitsükliks.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Viirusvastane aktiivsus rakukultuuris*

Kabotegraviir avaldas viirusvastast toimet metsikut tüüpi HIV-1 laboritüvede vastu; kabotegraviiri keskmine kontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni vähendamiseks 50% võrra (EC<sub>50</sub>), oli 0,22 nM perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes (*peripheral blood mononuclear cell*, PBMC), 0,74 nM 293T rakkudes ja 0,57 nM MT-4 rakkudes. Kabotegraviiril esines viirusvastane aktiivsus rakukultuuris testitud 24 HIV-1 kliinilise isolaadiga paneeli vastu (kolm igas M-rühma klaadis A, B, C, D, E, F ja G ning 3 O-rühmas) ning HIV-1 EC<sub>50</sub> väärtused jäid vahemikku 0,02...1,06 nM. Kabotegraviiri EC<sub>50</sub> väärtused kolme HIV-2 kliinilise isolaadi vastu olid vahemikus 0,10...0,14 nM.

##### *Viirusvastane aktiivsus kombinatsioonis teiste ravimitega*

Mitte ükski HIV-vastase aktiivsusega ravim ei pärssinud kabotegraviiri retroviirusvastast aktiivsust (*in vitro* hindamised tehti kombinatsioonis rilpiviriini, lamivudiini, tenofoviiri ja emtritsitabiiniga).

##### *Resistentsus in vitro*

Metsikut tüüpi HIV-1-st isoleerimine ja resistentsete tüvede vastane aktiivsus: tüve IIIB 112-päevase passaaži jooksul ei täheldatud viiruseid, mille kabotegraviiri EC<sub>50</sub> oli suurenenud > 10 korda. Kabotegraviiri juuresolekul tekkisid järgmised integraasi (IN) mutatsioonid pärast metsikut tüüpi HIV-1 passaaži (T124A polümorfismiga): Q146L (kordse muutuse [*fold change*, FC] vahemik 1,3...4,6), S153Y (FC vahemik 2,8...8,4) ja I162M (FC = 2,8). Nagu eespool mainitud, on T124A puhul tegemist eelneva vähemusvariandi selektsiooniga, millel puudub eristav tundlikkus kabotegraviiri suhtes. Metsikut tüüpi HIV-1 passaaži käigus NL-432 rakkudesse 6,4 nM kabotegraviiri juuresolekul ei selekteerunud ühtegi aminohappe asendust integraasi regioonis 56. päevaks.

Mitme mutatsiooniga isolaatide hulgas esines kõige suurema FC mutantides, mis sisaldasid Q148K või Q148R mutatsiooni. E138K/Q148H puhul esines 0,92-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes, kuid E138K/Q148R puhul esines 12-kordne ning E138K/Q148K puhul 81-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. G140C/Q148R ja G140S/Q148R puhul esines vastavalt 22- ja 12-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. Kuigi N155H puhul ei muutunud tundlikkus kabotegraviiri suhtes, esines N155H/Q148R puhul 61-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. Teised mitme mutatsiooniga isolaadid, mille puhul FC jäi vahemikku 5...10, on: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) ja E92Q/N155H (FC = 5,3).

## *Resistentsus in vivo*

### *HPTN 083*

Uuringu HPTN 083 esimeses analüüsis täheldati 13 uut infektsiooni juhtu kabotegraviiri rühmas ja 39 uut infektsiooni juhtu tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF)/emtritsitabiini (FTC) rühmas. Kabotegraviiri rühmas tekkis 5 uut infektsiooni juhtu kabotegraviiri PrEP süsteravi saamise ajal; neist 4 osalejat said süsteravi õigeaegselt ja üks osaleja sai ühe süste väljaspool ettenähtud ajakava. Viis uut infektsiooni juhtu tekkis  $\geq 6$  kuud pärast kabotegraviiri PrEP-i viimast annust. Kolm uut infektsiooni juhtu tekkis suukaudse sissejuhatava perioodi jooksul.

HIV genotüpiseerimist ja fenotüpiseerimist prooviti esimesel visiidil, kus HIV viiruskoormus oli  $> 500$  koopiat/ml. 13 kabotegraviiri rühmas täheldatud uue infektsiooni juhu seas esinesid 4 osalejal INSTI resistentsusmutatsioonid. TDF/FTC rühmas esines nelja NRTI resistentsusega (sh kolme multiresistentsusega) osaleja seas kolmel M184V/I ja ühel K65R mutatsioon.

Ühelgi 5 osalejast, kes nakatusid pärast kabotegraviiri manustamise pikaajalist katkestust, ei esinenud INSTI resistentsusmutatsioone. Ühe osaleja puhul 5-st ei õnnestunud kindlaks määrata genotüüpi ega fenotüüpi, sest esines vaid 770 koopiat/ml HIV-1 RNA-d. Integraasi fenotüüpi ei õnnestunud kindlaks määrata ühe osaleja puhul ülejäänud 4-st. Ülejäänud 3 osalejal püsis tundlikkus kõigi integraasi inhibiitorite suhtes.

Kolm osalejat nakatusid suukaudse sissejuhatava perioodi jooksul enne kabotegraviiri süsteravi saamist. Ühel osalejal, kellel ei olnud kabotegraviiri plasmakontsentratsioon määratav, puudusid INSTI resistentsusmutatsioonid ja ta olid tundlik kõigi integraasi inhibiitorite suhtes. Kahel osalejal, kellel oli kabotegraviiri plasmakontsentratsioon määratav, esinesid INSTI resistentsusmutatsioonid. Esimesel osalejal esinesid INSTI resistentsusmutatsioonid E138E/K, G140G/S, Q148R ja E157Q. Integraasi fenotüüpi ei õnnestunud kindlaks määrata. Teisel osalejal olid INSTI resistentsusmutatsioonid E138A ja Q148R. See viirus oli resistentne kabotegraviiri suhtes (kordne muutus = 5,92), kuid tundlik dolutegraviiri suhtes (kordne muutus = 1,69).

Viis osalejat nakatusid HIV-1-ga hoolimata õigeaegsetest kabotegraviiri süstetest 4 osaleja ja ühest ajakava välisest süstest ühe osaleja puhul. Kahel osalejal oli viiruse hulk analüüsimiseks liiga väike. Kolmandal osalejal ei esinenud esimesel vireemia visiidil (17. nädal) INSTI resistentsusmutatsioone, kuid esines R263K 112 ja 117 päeva hiljem. Kui fenotüüpi ei õnnestunud kindlaks määrata 112 päeva hiljem, siis 117. päeva fenotüüp näitas, et see viirus on tundlik nii kabotegraviiri (kordne muutus = 2,32) kui dolutegraviiri suhtes (kordne muutus = 2,29). Neljandal osalejal esinesid INSTI resistentsusmutatsioonid G140A ja Q148R. Fenotüüp näitas resistentsust kabotegraviiri suhtes (kordne muutus = 13), kuid tundlikkust dolutegraviiri suhtes (kordne muutus = 2,09). Viiendal osalejal INSTI resistentsusmutatsioone ei esinenud.

Lisaks 13 uuele infektsiooni juhule oli veel üks osaleja uuringuga liitumise ajal HIV-1-ga nakatunud ja tal ei esinenud sel hetkel INSTI resistentsusmutatsioone, küll aga tuvastati 60 päeva hiljem INSTI resistentsusmutatsioon E138K ja Q148K. Fenotüüpi ei õnnestunud kindlaks määrata.

Pärast esmast analüüsi viidi läbi laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine, et paremini iseloomustada HIV-infektsioonide tekkeaga. Selle tulemusena tehti kindlaks, et üks uus infektsiooni juht 13-st õigeaegseid kabotegraviiri süsteid saanud osalejal oli eelnevalt olemas olnud infektsioon.

### *HPTN 084*

Uuringu HPTN 084 esimeses analüüsis täheldati 4 uut infektsiooni juhtu kabotegraviiri rühmas ja 36 uut infektsiooni juhtu TDF/FTC rühmas.

Kabotegraviiri rühmas tekkis 2 uut infektsiooni juhtu süsteravi saamise ajal; ühel osalejal oli 3 kabotegraviiri süstet edasi lükkunud ja kumbki isik ei olnud järginud suukaudset ravi kabotegraviiriga.

Kaks uut infektsiooni juhtu tekkisid pärast suukaudse kabotegraviiri viimast annust; kumbki osaleja ei olnud järginud suukaudset ravi kabotegraviiriga. Esimene HIV-positiivne visiit leidis aset ligikaudu 11 nädalat pärast uuringuga liitumist ühel osalejal ja 57 nädalat pärast liitumist teisel osalejal.

HIV genotüpiseerimist prooviti esimesel visiidil, kus HIV viiruskoormus oli > 500 koopiat/ml (esimene vireemia visiit). HIV genotüpiseerimise tulemused saadi 3 kabotegraviiri rühma osaleja kohta 4-st. Olulisi INSTI resistentsusmutatsioone ei tuvastatud.

TDF/FTC rühmas saadi HIV genotüpiseerimise tulemused 33 uue infektsiooni juhu puhul 36-st. Ühel osalejal oli oluline NRTI mutatsioon (M184V); sellel osalejal esines ka NNRTI resistentsus mutatsiooniga K103N. Veel üheksal osalejal esines NNRTI resistentsus (7-l K103N, üksinda või koos E138A või P225H-ga; 1-l ainult K101E; 1-l ainult E138K).

Pärast esmast analüüsi viidi läbi laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine, et paremini iseloomustada HIV-infektsioonide tekkeaga. Selle tulemusena tehti kindlaks, et üks uus HIV-1 infektsiooni juht 4-st kabotegraviiri saanud osalejatel oli eelnevalt olemas olnud infektsioon.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kabotegraviiri PrEP-i eesmärgil kasutamise efektiivsust on hinnatud kahes randomiseeritud (1:1) topeltpimedas mitmekeskuselises kahe uuringurühmaga kontrolliga uuringus. Kabotegraviiri efektiivsust võrreldi igapäevaselt manustatava suukaudse tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF)/emtritsitabiiniga (FTC).

Osalejad randomiseeriti saama kabotegraviiri, mida alustati suukaudse sissejuhatava raviga (üks 30 mg kabotegraviiri tablett + platseebo tablett ööpäevas) kuni 5 nädala jooksul, millele järgnes kabotegraviiri intramuskulaarne (i.m.) süsteravi (üks 600 mg süste 1. ja 2. kuul ning pärast seda iga 2 kuu järel + igapäevane platseebo tablett). TDF/FTC rühma randomiseeritud osalejad said suukaudselt 300 mg TDF-i/200 mg FTC-d + platseebot kuni 5 nädala jooksul, millele järgnes suukaudne ravi (TDF 300 mg/FTC 200 mg ööpäevas) + platseebo (i.m.) süsteravi (3 ml 20% süstitavat lipiidemulsiooni 1. ja 2. kuul ning pärast seda iga 2 kuu järel).

#### *HPTN 083*

Mittehalvemuse uuringus HPTN 083 randomiseeriti 4566 sünnipärast meest ja transsoolist naist, kelle seksuaalpartneriteks olid mehed, vahekorras 1:1 saama kas kabotegraviiri (n = 2281) või TDF/FTC-d (n = 2285) pimeravina kuni 153. nädalani.

Uuringu alguses oli osalejate vanuse mediaan 26 aastat, 12% olid transsoolised naised, 72% mitte-euroopiidse rassi esindajad, 67% < 30-aastased ja < 1% üle 60-aastased.

Esmane tulemusnäitaja oli uute HIV-infektsiooni juhtude määr osalejate seas, kes randomiseeriti saama suukaudset kabotegraviiri ja kabotegraviiri süsteravi võrreldes suukaudse TDF/FTC-ga (korrigeeritud ravi varajase lõpetamise järgi). Esmane analüüs näitas kabotegraviiri paremust võrreldes TDF/FTC-ga: HIV-ga nakatumise riski 66% vähenemine, riskitiheduste suhe (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62). Täiendav testimine tõi esile, et üks kabotegraviiri kasutamise ajal täheldatud uutest juhtudest oli eelnevalt olemas olnud infektsioon, mis teeb nakatumisriski vähenemise määraks 69% võrreldes TDF/FTC-ga (vt tabel 5).

**Tabel 5 Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja: uute HIV-infektsiooni juhtude määra võrdlus uuringu HPTN 083 randomiseeritud perioodi jooksul (mITT, laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine)**

|   | <b>Kabotegraviir<br/>(N = 2278)</b> | <b>TDF/FTC<br/>(N = 2281)</b> | <b>Paremuse p-väärtus</b> |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Isikuaastad   | 3211                                | 3193                          |                           |
| Uued HIV-1 infektsiooni juhud (esinemismäär 100 isikuaasta kohta) | 12 <sup>1</sup> (0,37)              | 39 (1,22)                     |                           |
| Riskitiheduste suhe (95% CI)                                      | 0,31 (0,16; 0,58)                   |                               | p = 0,0003                |

<sup>1</sup>Pärast esmast analüüsi viidi läbi laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine, et paremini iseloomustada HIV-infektsioonide tekkega. Selle tulemusena tehti kindlaks, et üks uus infektsiooni juht 13-st kabotegraviiri kasutamise ajal täheldatud juhust oli eelnevalt olemas olnud infektsioon. Esmase analüüsi algne riskitiheduste suhe (95% CI) on 0,34 (0,18; 0,62).

Kõikidest alarühma analüüsides saadud leiud olid kooskõlas üldise kaitsetoimega; uute HIV-1 infektsiooni juhtude määr oli väiksem kabotegraviiri rühma randomiseeritud osalejatel TDF/FTC rühma randomiseeritud osalejatega võrreldes (vt tabel 6).

**Tabel 6 Uute HIV-1 infektsiooni juhtude määr alarühmade järgi uuringus HPTN 083 (mITT, laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine)**

| <b>Alarühm</b>       | <b>Kabotegraviir, esinemismäär 100 isikuaasta kohta</b> | <b>Kabotegra viir, isikuaastad</b> | <b>TDF/FTC, esinemismäär 100 isikuaasta kohta</b> | <b>TDF/FTC, isikuaastad</b> | <b>HR (95% CI)</b> |
|----------------------|---|------------------------------------|---|-----------------------------|--------------------|
| <b>Vanus</b>         |   |                                    |   |                             |                    |
| < 30 aastat          | 0,47  | 2110                               | 1,66  | 1987                        | 0,29 (0,15; 0,59)  |
| ≥ 30 aastat          | 0,18  | 1101                               | 0,50  | 1206                        | 0,39 (0,08; 1,84)  |
| <b>Sugu</b>          |   |                                    |   |                             |                    |
| MSM                  | 0,35  | 2836                               | 1,14  | 2803                        | 0,32 (0,16; 0,64)  |
| TGW                  | 0,54  | 371                                | 1,80  | 389                         | 0,34 (0,08; 1,56)  |
| <b>Rass (USA)</b>    |   |                                    |   |                             |                    |
| Musta-nahaline       | 0,58  | 691                                | 2,28  | 703                         | 0,26 (0,09; 0,76)  |
| Mitte-musta-nahaline | 0,00  | 836                                | 0,50  | 801                         | 0,11 (0,00; 2,80)  |
| <b>Piirkond</b>      |   |                                    |   |                             |                    |
| USA                  | 0,26  | 1528                               | 1,33  | 1504                        | 0,21 (0,07; 0,60)  |
| Ladina-Ameerika      | 0,49  | 1020                               | 1,09  | 1011                        | 0,47 (0,17; 1,35)  |
| Aasia                | 0,35  | 570                                | 1,03  | 581                         | 0,39 (0,08; 1,82)  |
| Aafrika              | 1,08  | 93                                 | 2,07  | 97                          | 0,63 (0,06; 6,50)  |

MSM = sünnipärased mehed, kes on seksuaalvahekorras meestega  
 TGW = transsoolised naised, kes on seksuaalvahekorras meestega

#### *HPTN 084*

Paremuse uuringus HPTN 084 randomiseeriti 3224 transsoolist naist vahekorras 1:1 saama kas kabotegraviiri (n = 1614) või TDF/FTC-d (n = 1610) pimeravina kuni 153. nädalani.

Uuringu alguses oli osalejate vanuse mediaan 25 aastat, > 99% olid mitte-euroopiidse rassi esindajad, > 99% transsoolised naised ja 49% < 25-aastased (maksimaalne vanus olid 45 aastat).

Esmane tulemusnäitaja oli uute HIV-infektsiooni juhtude määr osalejate seas, kes randomiseeriti saama suukaudset kabotegraviiri ja kabotegraviiri süsteravi võrreldes suukaudse TDF/FTC-ga (korrigeeritud ravi varajase lõpetamise järgi). Esmane analüüs näitas kabotegraviiri paremust ( $p < 0,0001$ ) võrreldes TDF/FTC-ga: HIV-ga nakatumise riski 88% vähenemine, riskitiheduste suhe (95% CI) 0,12 (0,05; 0,32). Täiendav testimine tõi esile, et üks kabotegraviiri kasutamise ajal täheldatud uutest juhtudest oli eelnevalt olemas olnud infektsioon, mis teeb HIV-1-ga nakatumisrisiki vähenemise määraks 90% võrreldes TDF/FTC-ga (vt tabel 7).

**Tabel 7 Uuringu HPTN 084 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja: uute HIV-infektsiooni juhtude määra võrdlus randomiseeritud perioodi jooksul (mITT, laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine)**

|   | <b>Kabotegraviir<br/>(N = 1613)</b> | <b>TDF/FTC<br/>(N = 1610)</b> | <b>Paremuse p-äärtus</b> |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Isikuaastad   | 1960                                | 1946                          |                          |
| Uued HIV-1 infektsiooni juhud (esinemismäär 100 isikuaasta kohta) | 3 <sup>1</sup> (0,15)               | 36 (1,85)                     |                          |
| Riskitiheduste suhe (95% CI)                                      | 0,10 (0,04; 0,27)                   |                               | $p < 0,0001$             |

<sup>1</sup>Pärast esmast analüüsi viidi läbi laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine, et paremini iseloomustada HIV-infektsioonide tekkega. Selle tulemusena tehti kindlaks, et üks uus HIV-1 infektsiooni juht 4-st kabotegraviiri kasutamise ajal täheldatud juhust oli eelnevalt olemas olnud infektsioon. Esmase analüüsi varajase lõpetamise järgi korrigeeritud algne riskitiheduste suhe (95% CI) on 0,12 (0,05; 0,31).

Eelnevalt kavandatud alarühma analüüsidesaadud leiud olid kooskõlas üldise kaitsetoimega; uute HIV-1 infektsiooni juhtude määr oli väiksem kabotegraviiri rühma randomiseeritud osalejatel TDF/FTC rühma randomiseeritud osalejatega võrreldes (vt tabel 8).

**Tabel 8 Uute HIV-1 infektsiooni juhtude määr alarühmade järgi uuringus HPTN 084 (mITT, laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine)**

| <b>Alarühm</b> | <b>Kabotegraviir, esinemismäär 100 isikuaasta kohta</b> | <b>Kabotegraviir, isikuaastad</b> | <b>TDF/FTC, esinemismäär 100 isikuaasta kohta</b> | <b>TDF/FTC, isikuaastad</b> | <b>HR (95% CI)</b> |
|----------------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------|--------------------|
| <b>Vanus</b>   |   |                                   |   |                             |                    |
| < 25 aastat    | 0,23  | 868                               | 2,34  | 853                         | 0,12 (0,03; 0,46)  |
| ≥ 25 aastat    | 0,09  | 1093                              | 1,46  | 1093                        | 0,09 (0,02; 0,49)  |
| <b>KMI</b>     |   |                                   |   |                             |                    |
| < 30           | 0,22  | 1385                              | 1,88  | 1435                        | 0,12 (0,04; 0,38)  |
| ≥ 30           | 0,00  | 575                               | 1,76  | 511                         | 0,04 (0,00; 0,93)  |

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Apretude süstesuspensiooniga läbi viidud uuringute tulemused alla 12-aastaste laste kohta HIV-1 infektsiooni ennetamise korral.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Kabotegraviiri farmakokineetika on sarnane tervete ja HIV-infektsiooniga isikute vahel. Kabotegraviiri farmakokineetiline varieeruvus on mõõdukas kuni suur. III faasi uuringus osalenud HIV-infektsiooniga isikute vaheline  $C_{\text{tau}}$  CVb% jäi vahemikku 39...48%. Suuremat isikutevahelist



varieeruvust vahemikus 65...76% täheldati kabotegraviiri pikatoimelise süstitava üksikannuse manustamisel.

**Tabel 9 Farmakokineetilised näitajad pärast kabotegraviiri suukaudset manustamist üks kord ööpäevas ning intramuskulaarseid alustus- ja jätkusüsteid iga 2 kuu järel täiskasvanutel**

| Annustamisetapp  | Annustamisskeem                | Geomeetriline keskmine (5., 95. protsentiil) <sup>1</sup> |                             |                             |
|--|--------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
|  |                                | AUC <sub>(0...tau)</sub> <sup>2</sup><br>(µg•h/ml)        | C <sub>max</sub><br>(µg/ml) | C <sub>tau</sub><br>(µg/ml) |
| Suukaudne sissejuhatav ravi <sup>3</sup><br>(valikuline) | 30 mg<br>üks kord ööpäevas     | 145<br>(93,5; 224)  | 8,0<br>(5,3; 11,9)          | 4,6<br>(2,8; 7,5)           |
| Alustussüste <sup>4</sup>                                | 600 mg i.m.<br>algannus        | 1591<br>(714; 3245)                                       | 8,0<br>(5,3; 11,9)          | 1,5<br>(0,65; 2,9)          |
| Iga 2 kuu järel tehtav süste <sup>5</sup>                | 600 mg i.m.<br>iga 2 kuu järel | 3764<br>(2431; 5857)                                      | 4,0<br>(2,3; 6,8)           | 1,6<br>(0,8; 3,0)           |

<sup>1</sup> Farmakokineetiliste (FK) näitajate väärtused põhinesid populatsiooni FK mudelite individuaalsetel *post-hoc* analüüsidel III faasi raviuuringutes osalenud isikute puhul.

<sup>2</sup> tau on annustamisintervall: 24 tundi suukaudse manustamise korral, 1 kuu alustussüste ja 2 kuud toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni iga 2 kuu järel tehtavate i.m. süstete puhul.

<sup>3</sup> Suukaudse sissejuhatava ravi farmakokineetiliste näitajate väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

<sup>4</sup> Alustussüste C<sub>max</sub> väärtused peegeldavad peamiselt suukaudselt annustamist, sest alustussüste manustati samal päeval viimase suukaudse annusega, samas AUC<sub>(0...tau)</sub> ja C<sub>tau</sub> väärtused peegeldavad alustussüsteid. Manustatuna ilma suukaudse sissejuhatava ravita HIV-infektsiooniga patsientidele (n = 110), oli kabotegraviiri täheldatud geomeetriline keskmine (5., 95. protsentiil) C<sub>max</sub> (1 nädala pärast alustussüsteid) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) ja C<sub>tau</sub> 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

<sup>5</sup> Farmakokineetiliste näitajate väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

### Imendumine

Kabotegraviiri süstesuspensioonil on imendumist limiteeriv farmakokineetika, sest kabotegraviir imendub aeglaselt tuharalihasest süsteemsesse vereringesse, mille tulemuseks on püsiv plasmakontsentratsioon. Pärast 600 mg intramuskulaarse üksikannuse manustamist on kabotegraviiri kontsentratsioon plasmas määratav esimesel päeval; kabotegraviiri kontsentratsiooni mediaan saabub 4 tundi pärast 0,290 µg/ml annuse manustamist, mis on kõrgem kui *in vitro* PA-IC90 0,166 µg/ml, ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (T<sub>max</sub> mediaan) on 7 päeva. Eesmärkkontsentratsioonid saavutatakse pärast intramuskulaarset (i.m.) alustussüsteid (vt tabel 9). Kabotegraviir on olnud plasmas määratav kuni 52 nädalat või kauem pärast üksikannuse manustamist.

### Jaotumine

*In vitro* andmete põhjal seondub kabotegraviir ulatuslikult (ligikaudu > 99%) inimese plasmavalkudega. Suukaudsete tablettide manustamise järgselt oli keskmine näiv jaotusruumala (V<sub>z</sub>/F) plasmas 12,3 l. Inimestel oli hinnanguline kabotegraviiri plasma V<sub>c</sub>/F 5,27 l ja V<sub>p</sub>/F 2,43 l. Need mahunäitajad koos eeldatava suure biosaadavusega viitavad võimalusele, et kabotegraviir jaotub osaliselt rakuvälises ruumis.

Tervete osalejatega läbi viidud uuringus (n = 15) täheldati, et pärast ühekordset 600 mg i.m. süstet leidub kabotegraviiri naiste ja meeste genitaaltraktis. 3. päeval (varaseim koe FK proov) oli kabotegraviiri kontsentratsiooni mediaan emakakaelakoes 0,49 µg/ml, emakakaela-tupevedelikus 0,29 µg/ml, tupekoos 0,37 µg/ml, pärasoolekoes 0,32 µg/ml ja pärasoolevedelikus 0,69 µg/ml, mis on kõrgemad kui *in vitro* PA-IC90.

*In vitro* ei olnud kabotegraviir orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ega orgaaniliste kationide transporteri (OCT1) substraat.

## Biotransformatsioon

Kabotegraviir metaboliseerub peamiselt UGT1A1 ja vähemal määral UTG1A9 kaudu. Kabotegraviir on peamine plasmas ringlev ühend, moodustades > 90% plasma kogu radiosüsiniku mahust. Pärast suukaudset manustamist inimestel eritub kabotegraviir peamiselt metabolismi kaudu; muutumatul kujul kabotegraviiri eritumine neerude kaudu on vähene (< 1% annusest). Kogu suukaudsest kabotegraviiri annusest 47% eritub muutumatul kujul roojaga. Ei ole teada, kas see on täielikult või osaliselt tingitud imendumata ravimist või glükuroniidkonjugaadi eritumisest sapiga, mis võib soolevalendikus edasi laguneda lähteühendiks. Kabotegraviiri leiti kaksteistsõrmiksoole sapiproovidest. Samuti leiti osades, kuid mitte kõigis kaksteistsõrmiksoole sapiproovides glükuroniidmetaboliiti. Kogu suukaudsest annusest 27% eritub uriiniga, peamiselt glükuroniidmetaboliidi kujul (75% uriini radioaktiivsusest, 20% koguannusest).

Kabotegraviir ei ole järgmiste ensüümide ja transporterite kliiniliselt oluline inhibiitor: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ja UGT2B17, P-gp, BCRP, sapisoolade väljavoolu pump (*bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transporter (*multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1, MATE 2-K, multiravimresistentsusega seotud valk (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 või MRP4.

## Eritumine

Kabotegraviiri keskmine näiv terminaalne faasi poolväärtusaeg on imendumiskiirusega limiteeritud ning hinnanguliselt 5,6...11,5 nädalat pärast i.m. süstitava üksikannuse manustamist. Oluliselt pikem näiv poolväärtusaeg võrreldes suukaudse ravimvormiga peegeldab eliminatsiooni süstekohast süsteemsesse vereringesse. Näiv CL/F oli 0,151 l/h.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Kabotegraviiri ekspositsioon plasmas suureneb proportsionaalselt või veidi vähem kui proportsionaalselt annusega pärast ühekordseid ja korduvaid i.m. süsteid annusevahemikus 100...800 mg.

## Polümorfismid

Tervete ja HIV-infektsiooniga osalejatega uuringute meta-analüüsi põhjal olid HIV-infektsiooniga osalejatel, kelle UGT1A1 genotüüp oli seotud kabotegraviiri aeglase metabolismiga, pärast pikatoimelise süstelahuse manustamist kabotegraviiri tasakaaluseisundi AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{1\alpha u}$  väärtused suurenenud keskmiselt 1,2 korda võrreldes osalejatega, kelle genotüüp oli seotud normaalse metabolismiga UGT1A1 kaudu. Neid erinevusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. UGT1A1 polümorfismidega isikutel ei ole vaja annust kohandada.

## Patsientide erirühmad

### *Sugu*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud soo kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile. Lisaks ei täheldatud uuringus HPTN 083 soost tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni väärtustes, sh sünnipärastel meestel ja transsoolistel naistel suguhormoonravi kasutades või mitte. Seetõttu ei ole vaja soost lähtuvalt annust kohandada.

### *Rass*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud rassi kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seetõttu ei ole vaja rassist lähtuvalt annust kohandada.

### *Kehamassiindeks (KMI)*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud KMI kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seetõttu ei ole vaja KMI põhjal annust kohandada.

### *Noorukid*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi kabotegraviiri arendusprogrammis osalenud HIV-1 infektsiooniga noorukite ning HIV-1 infektsiooniga ja infektsioonita täiskasvanud osalejate vahel, seetõttu ei ole noorukitel kehakaaluga  $\geq 35$  kg vaja annust kohandada.

**Tabel 10 Prognoositud farmakokineetilised näitajad pärast kabotegraviiri suukaudset manustamist üks kord ööpäevas ning intramuskulaarseid alustus- ja jätkusüsteid iga 2 kuu järel noorukitel vanuses 12 kuni alla 18 aastat ( $\geq 35$  kg)**

| Annustamisetapp                                       | Annustamisskeem             | Geomeetriline keskmine (5., 95. protsentiil) <sup>1</sup>                         |   |   |
|---|-----------------------------|---|---|---|
|   |                             | AUC <sub>(0...tau)</sub> <sup>2</sup><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | C <sub>tau</sub><br>( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) |
| Suukaudne sissejuhatav ravi <sup>3</sup> (valikuline) | 30 mg üks kord ööpäevas     | 193<br>(106; 346)   | 14,4<br>(8,02; 25,5)                            | 5,79<br>(2,48; 12,6)                            |
| Alustussüste <sup>4</sup>                             | 600 mg i.m. algannus        | 2123<br>(881; 4938)   | 11,2<br>(5,63; 21,5)                            | 1,84<br>(0,64; 4,52)                            |
| Iga 2 kuu järel tehtav süste <sup>5</sup>             | 600 mg i.m. iga 2 kuu järel | 4871<br>(2827; 8232)  | 7,23<br>(3,76; 14,1)                            | 2,01<br>(0,64; 4,73)                            |

<sup>1</sup> Farmakokineetiliste (FK) näitajate väärtused põhinesid populatsiooni FK mudeli simulatsioonidel virtuaalses HIV-1 infektsiooniga 35...156 kg kaaluvate noorukite populatsioonis.

<sup>2</sup> tau on annustamisintervall: 24 tundi suukaudse manustamise korral, 1 kuu alustussüste ja 2 kuud toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni iga 2 kuu järel tehtavate i.m. süstete puhul.

<sup>3</sup> Suukaudse sissejuhatava ravi farmakokineetiliste näitajate väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

<sup>4</sup> Alustussüste C<sub>max</sub> väärtused peegeldavad peamiselt suukaudselt annustamist, sest alustussüste manustati samal päeval viimase suukaudse annusega, samas AUC<sub>(0...tau)</sub> ja C<sub>tau</sub> väärtused peegeldavad alustussüsteid.

<sup>5</sup> Farmakokineetiliste näitajate väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud vanuse kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile. > 65-aastastelt isikutelt saadud kabotegraviiri farmakokineetilisi andmeid on piiratud hulgal.

### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega isikute (CrCl < 30 ml/min ja ei saa dialüüsi) ja sobivate tervete isikute vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi. Kerge kuni raske neerukahjustusega (dialüüsi mittesaavatel) isikutel ei ole vaja annust kohandada. Dialüüsi saavatel isikutel ei ole kabotegraviiri kasutamist uuritud.

### *Maksakahjustus*

Mõõduka maksakahjustusega isikute ja sobivate tervete isikute vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) isikutel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' klass C) mõju kabotegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### Kartsinogenees ja mutagenees

Kabotegraviir ei olnud mutageenne ega klastogeneenne *in vitro* testides bakteritel ja imetajate rakukultuuris ning *in vivo* mikrotoomade testis närilistel. Hiirtel ja rottidel ei avaldanud kabotegraviir pikaajalistes uuringutes kartsinogeenset toimet.

#### Reproduktsoonitoksilisuse uuringud

Rottidel, keda raviti kabotegraviiri suukaudsete annustega kuni 1000 mg/kg/ööpäevas (> 20-kordne inimestel maksimaalse soovitava annuse (*maximum recommended dose*, MRHD) 30 mg/ööpäevas suukaudsel manustamisel saavutatav ekspositsioon), ei täheldatud toimet isas- või emasloomade fertiilsusele.

Embrüo/loote arengu uuringus ei täheldatud arenguhäireid kabotegraviiri suukaudsel manustamisel tiinetele küülikutele kuni emasloomale toksilises annuses 2000 mg/kg/ööpäevas (0,66-kordne suukaudse MRHD kasutamisel inimestel saavutatav ekspositsioon) või tiinetele rottidele annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas (> 30-kordne suukaudse MRHD kasutamisel inimestel saavutatav ekspositsioon). Rottidel täheldati loote kasvu muutusi (kehakaalu vähenemine) suukaudse annuse 1000 mg/kg/ööpäevas kasutamisel. Tiinete rottidega läbi viidud uuringud näitasid, et kabotegraviir läbib platsentat ja on tuvastatav lootekoes.

Pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel kutsus kabotegraviir korratavalt esile hilinevad poegimise alguse ning surnultsündide ja vastsündinud loomade surmade arvu suurenemise suukaudse annuse 1000 mg/kg/ööpäevas puhul (> 30-kordne suukaudse MRHD kasutamisel inimestel saavutatav ekspositsioon). Väiksemas annuses 5 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 10-kordne suukaudse MRHD kasutamisel inimestel saavutatav ekspositsioon) ei olnud kabotegraviir seotud hilinevad poegimise või vastsündinud loomade suremusega. Küülikute ja rottide uuringutes puudus toime elulemusele, kui loomajad tulid ilmale keiserlõike teel. Ekspositsiooni suhet arvestades on tähtsus inimestele teadmata.

#### Korduvtoksilisus

Kabotegraviiri suurte annustega pikaajalise igapäevase ravi mõju on hinnatud suukaudsete korduvannuste toksilisuse uuringutes rottidel (26 nädalat) ja ahvidel (39 nädalat). Rottidel või ahvidel, kellele manustati kabotegraviiri suukaudselt vastavalt annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas või 500 mg/kg/ööpäevas, ravimiga seotud kõrvaltoimeid ei täheldatud.

14-päevases ja 28-päevases toksilisuse uuringus ahvidel täheldati seedetrakti kõrvaltoimeid (kehakaalu vähenemine, oksendamise, vedel/vesivedel väljaheide ning mõõdukas kuni raske dehüdratsioon) ning need tekkisid ravimi paikse (suukaudse) manustamise tulemusena ja mitte süsteemse toksilisuse tõttu.

3-kuulises uuringus rottidel, kus kabotegraviiri manustati igakuise subkutaanse (s.c.) süstena (kuni 100 mg/kg/annus), igakuise i.m. süstena (kuni 75 mg/kg/annus) või iganädalase s.c. süstena (100 mg/kg/annus), ei täheldatud kõrvaltoimeid ega uusi sihtorgani kahjustusi (> 49-kordse MRHD [600 mg i.m.] kasutamisel inimestel saavutatava ekspositsiooni puhul).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)  
Polüsorbaat 20 (E432)  
Makrogool (E1521)  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

### Avamata viaal

3 aastat.

### Suspensiooni kõlblikkusaeg süstlas

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Pärast suspensiooni süstlasse tõmbamist tuleb see ära kasutada niipea kui võimalik, kuid seda võib säilitada kuni 2 tundi. 2 tunni möödumisel tuleb ravim, süstal ja nõel hävitada. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

### Avamata viaal

Mitte lasta külmuda.

### Suspensioon süstlas

Hoida temperatuuril kuni 25 °C (vt lõik 6.3).

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise erivahendid

Halli alumiiniumümbrisega kinnitatud bromobutüülkummist punnkorgi ja oranži plastmassist eemaldatava kattega 3 ml I tüüpi klaasist pruun viaal.

Pakendi suurus: 1 viaal või 25 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Hoidke viaalist kõvasti kinni ja loksutage seda tugevalt 10 sekundit. Pöörake viaal ümber ja kontrollige suspensiooni välimust. See peab olema ühtlaselt segunenud. Kui suspensioon ei ole ühtlane, loksutage viaali uuesti. Väikeste õhumullide esinemine on normaalne.

Täielik juhend Apretude süstesuspensiooni kasutamiseks ja käsitlemiseks on toodud pakendi infolehes (vt „Kasutusjuhend“).

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apretude 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumkabotegraviiri koguses, mis vastab 30 mg kabotegraviirile.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 155 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudu 8,0 mm x 14,3 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „SV CTV“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Apretude on näidustatud koos turvalisema seksi harrastamisega lühiajaliseks kokkupuute-eelseks profülaktikaks, et vähendada sugulisel teel leviva HIV-1 infektsiooniga nakatumise ohtu kõrge riskiga täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Apretude tablette võib kasutada:

- suukaudse sissejuhatava ravina, et hinnata Apretude taluvust enne kabotegraviiri pikatoimelise süstesuspensiooni manustamist;
- suukaudse kokkupuute-eelse profülaktikana isikutel, kellel jääb kabotegraviiri süsteravi kavandatud annustamine vahele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Apretude'ga peab määrama HIV kokkupuute-eelse profülaktika (*pre-exposure prophylaxis*, PrEP) kasutamiskogemusega arst.

Enne ravi alustamist kabotegraviiriga tuleb isikuid testida HIV-1 suhtes (vt lõik 4.3). Kombineeritud antigeeni/antikeha test ning samuti HIV-RNA-põhine test peavad mõlemad andma negatiivse vastuse. Raviarstidel soovitatakse teha mõlemad testid, isegi kui HIV-RNA-põhise testi tulemus selgub pärast suukaudset manustamist. Kui mõlemat testi hõlmav kombineeritud testimisstrateegia ei ole kättesaadav, tuleb testimisel järgida riiklikke juhiseid.

Enne ravi alustamist Apretude'ga tuleb hoolikalt valida isikud, kes on nõus vajaliku annustamisskeemiga ning neid tuleb nõustada annustamisviiside ajakava järgimise olulisuse suhtes, aitamaks vähendada HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski.

Arst ja isik võivad otsustada kasutada kabotegraviiri tablette suukaudse sissejuhatava ravina enne Apretude süstetega alustamist, et hinnata ravimi taluvust (vt tabel 1), või jätkata kohe Apretude süstetega (vt Apretude süstesuspensiooni ravimi omaduste kokkuvõte).

### Annustamine

#### *Suukaudne sissejuhatav ravi*

Suukaudse sissejuhatava ravina kasutamisel tuleb kabotegraviiri tablette võtta ligikaudu ühe kuu (vähemalt 28 päeva) jooksul, et hinnata kabotegraviiri taluvust (vt lõik 4.4). Üks Apretude 30 mg tablett tuleb võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

**Tabel 1 Soovitatav annustamisskeem**

|                       | <b>Suukaudne sissejuhatav ravi</b> |
|-----------------------|------------------------------------|
| <b>Ravimpreparaat</b> | <b>1. kuu jooksul</b>              |
| Apretude              | 30 mg üks kord ööpäevas            |

#### *Suukaudne annustamine kabotegraviiri vahelejäänud süstete korral*

Kui ei saa vältida viivitust, mis kestab üle 7 päeva kavandatud süstimisvisiidist, võib kasutada Apretude 30 mg tablette üks kord ööpäevas, et asendada üks kavandatud süstimisvisiit. Suukaudse ravi esimene annus tuleb võtta kaks kuud (+/- 7 päeva) pärast kabotegraviiri viimast süstet. Suukaudse PrEP-i kestuse korral üle kahe kuu on soovitatav kasutada muud PrEP-raviskeemi.

Süstimist tuleb uuesti alustada päeval, mil suukaudne annustamine lõpeb või 3 päeva jooksul pärast seda (vt Apretude süstesuspensiooni ravimi omaduste kokkuvõte).

#### *Vahelejäänud annused*

Kui Apretude tablettide annus jääb vahele, tuleb unustatud annus sisse võtta niipea kui võimalik eeldusel, et järgmise annuse manustamiseni on aega üle 12 tunni. Kui järgmise annuse manustamiseni on aega vähem kui 12 tundi, tuleb jätta unustatud annus võtmata ja jätkata lihtsalt tavalist annustamisskeemi.

#### *Oksendamine*

Kui isik oksendab 4 tunni jooksul pärast Apretude tablettide võtmist, tuleb sisse võtta uus Apretude tablett. Kui isik oksendab rohkem kui 4 tundi pärast Apretude tablettide võtmist, ei ole vaja võtta uut tabletti enne järgmise ettenähtud annuse manustamisaega.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel inimestel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kabotegraviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel isikutel on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerge või mõõduka maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh' klass A või B) ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh' klass C [vt lõik 5.2]) ei ole kabotegraviiri kasutamist uuritud.

Kui kabotegraviiri manustatakse raske maksakahjustusega isikule, peab ravimi kasutamisel rakendama ettevaatust.

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni raske neerukahjustusega isikutel ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  ja ei saa dialüüsi [vt lõik 5.2]) ei ole vaja annust kohandada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega neeruasendusravi saavatel isikutel ei ole kabotegraviiri kasutamist uuritud. Kuna kabotegraviiri seonduvus plasmavalkudega on üle 99%, ei ole oodata dialüüsi mõju kabotegraviiri ekspositsioonile. Kui kabotegraviiri manustatakse neeruasendusravi saavale isikule, peab ravimi kasutamisel rakendama ettevaatust.



## *Lapsed*

Kabotegraviiri ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 35 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Isikud, kelle HIV-1 staatus on teadmata või positiivne (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Samaaegne kasutamine koos rifampitsiini, rifapentiini, karbamasepiini, okskarbasepiini, fenütoini või fenobarbitaaliga (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### HIV-1 infektsiooni üldine ennetusstrateegia

Apretude ei pruugi alati olla efektiivne HIV-infektsiooni ennetamisel (vt lõik 5.1). Olulise viirusvastase toimega seotud kabotegraviiri kontsentratsioon (> 4x valgu järgi kohandatud inhibeeriv kontsentratsioon, PA-IC90, vt lõik 5.2) saabub ja jääb püsima tundide jooksul pärast suukaudse sissejuhatava ravi alustamist. Täpne aeg Apretude HIV-1 PrEP-i eesmärgil kasutamise algusest kuni HIV-1 infektsiooni vastase maksimaalse kaitse saavutamiseni ei ole teada.

Apretude tuleb PrEP-i eesmärgil kasutada osana HIV-1 infektsiooni üldisest ennetusstrateegiast, mis sisaldab ka teiste HIV-1 ennetusmeetmete kasutamist (nt HIV-1 staatuseteadmise, regulaarne testimine teiste sugulisel teel levivate nakkuste suhtes, kondoomi kasutamine).

Apretude tohib HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski vähendamiseks kasutada ainult isikutel, kelle HIV-negatiivne staatus on kinnitatud (vt lõik 4.3). Sagedaste intervallide järel tuleb uuesti kinnitada, et isik on HIV-negatiivne. Kombineeritud antigeeni/antikeha test ning samuti HIV-RNA-põhine test peavad mõlemad andma negatiivse vastuse. Raviarstidel soovitatakse teha mõlemad testid, isegi kui HIV-RNA-põhise testi tulemus selgub pärast suukaudset manustamist. Kui mõlemat testi hõlmav kombineeritud testimisstrateegia ei ole kättesaadav, tuleb Apretude kasutamise aegsel testimisel järgida riiklikke juhiseid.

Kui esinevad ägedale viirusinfektsioonile vastavad kliinilised sümptomid ja kahtlustatakse hiljutist (< 1 kuu jooksul) kokkupuudet HIV-1-ga, tuleb uuesti kinnitada HIV-1 staatus.

#### Võimalik resistentsuse tekkerisk

Kui inimene nakatub HIV-1-ga kas enne kabotegraviiri manustamist või selle ajal või pärast ravi lõpetamist kabotegraviiriga, esineb võimalik risk resistentsuse tekkeks kabotegraviiri suhtes. Selle riski minimeerimiseks on tähtis kinnitada HIV-1 negatiivne staatus sagedaste intervallide järel. Kombineeritud antigeeni/antikeha test ning samuti HIV-RNA-põhine test peavad mõlemad andma negatiivse vastuse. Raviarstidel soovitatakse teha mõlemad testid, isegi kui HIV-RNA-põhise testi tulemus selgub pärast suukaudset manustamist. Kui mõlemat testi hõlmav kombineeritud testimisstrateegia ei ole kättesaadav, tuleb testimisel järgida riiklikke juhiseid. Isikud, kellel diagnoositakse HIV-1 infektsioon, peavad viivitamatult alustama retroviirusvastast ravi (*anti-retroviral therapy*, ART).

Apretude üksinda ei ole HIV-1 täielik raviskeem ja mõnedel tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes said ainult Apretude, on tekkinud HIV-1 resistentsusmutatsioonid.

Pärast ravi lõpetamist kabotegraviiriga tuleb isikute puhul, kellel püsib HIV-ga nakatumise oht, kaaluda teisi PrEP-i võimalusi ja alustada 2 kuu jooksul pärast viimast kabotegraviiri süstet.

### Ravijärgimuse tähtsus

Isikuid tuleb regulaarselt nõustada, et nad järgiksid rangelt soovitatavat suukaudse sissejuhatava ravi annustamisskeemi, vähendamaks HIV-1-ga nakatumise riski ja võimalikku resistentsuse teket.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Teatud on ülitundlikkusreaktsioonidest integraasi inhibiitorite, sealhulgas kabotegraviiri suhtes. Neid reaktsioone iseloomustavad lööve, üldsümptomid ja mõnikord organfunktsiooni häire, sh maksakahjustus. Ülitundlikkusnähtude või sümptomite ilmnemisel (sealhulgas, kuid mitte ainult raskekujuline lööve või lööbega kaasnev palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalu, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näo turse, hepatiit, eosinofiilia või angioödeem) tuleb kohe lõpetada Apretude ja teiste kahtluseluste ravimite manustamine. Jälgida tuleb kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ja alustada asjakohase raviga (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

### Hepatotoksilisus

Hepatotoksilisusest on teatud piiratud arvul kabotegraviiri saavatel isikutel, kellel on teadaolev diagnoositud maksahaigus või mitte (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes kasutati kabotegraviiri suukaudset sissejuhatavat ravi, aitamaks tuvastada isikuid, kellel võib olla risk hepatotoksilisuse tekkeks.

Soovitatav on jälgida kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid ning kui kinnitust leiab hepatotoksilisus, tuleb ravi Apretude tablettidega lõpetada ja ravida isikuid vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Noorukid

Kabotegraviiri kasutamisel, eriti olemasoleva psühhiaatrilise haigusega isikutel, on teatud suitsiidimõtetest ja -katsetest (vt lõik 4.8). Kuigi kliinilised uuringud ei näidanud psühhiaatrilise haiguse suurenenud esinemissagedust noorukitel võrreldes täiskasvanutega, siis teades noorukite populatsiooni tundlikkust, tuleb neid nõustada enne Apretude väljakirjutamist ja regulaarselt ravi saamise ajal ning ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Koostoimed teiste ravimitega

Ettevaatlik peab olema Apretude tablettide määramisel koos ravimitega, mis võivad vähendada selle ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

Polüvalentseid katioone sisaldavaid antatsiide on soovitatav võtta vähemalt 2 tundi enne ja 4 tundi pärast Apretude tablettide võtmist.

### Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga isikud ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Teiste ravimite toime kabotegraviiri farmakokineetikale

Kabotegraviiri metaboliseerib peamiselt uridiindifosfaat-glükuronosültransferaas (UGT) 1A1 ja vähemal määral UGT1A9. Ravimid, mis on UGT1A1 või UGT1A9 tugevad indutseerijad, vähendavad arvatavasti kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis viib toime puudumiseni (vt lõik 4.3 ja tabel 2 allpool). UGT1A1 madala aktiivsusega isikute, mida esindab maksimaalne kliiniline UGT1A1 inhibeerimine, on suukaudse kabotegraviiri keskmine AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{tau}$  suurenenud kuni 1,5 korda (vt lõik 5.2). UGT1A1 inhibiitorite kasutamisel ei soovitata Apretude annust kohandada.

Kabotegraviir on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat, kuid tänu suurele läbitungimisvõimele ei tohiks kabotegraviiri koosmanustamine P-gp või BCRP inhibiitoritega selle imendumist muuta.

### Kabotegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

*In vivo* ei täheldatud kabotegraviiri toimet midasolaamile, mis on tsütokroom P450 (CYP) 3A4 substraat. *In vitro* ei indutseerinud kabotegraviir CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4.

*In vitro* inhibeeris kabotegraviir orgaaniliste anioonide transportereid (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) ja OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ). Kabotegraviir võib suurendada OAT1/3 substraatide AUC-d kuni ligikaudu 80%, mistõttu peab olema ettevaatlik kabotegraviiri koosmanustamisel kitsa terapeutilise indeksiga OAT1/3 substraatidega (nt metotreksaat).

*In vitro* ja kliinilisele ravimite koostoimeprofiilile tuginedes ei tohiks kabotegraviir teiste retroviirusvastaste ravimite (sh proteaasi inhibiitorid, nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, integraasi inhibiitorid, rakku sisenemise inhibiitorid ja ibalizumab) kontsentratsiooni muuta.

Tabelis 2 toodud andmed ravimite koostoimete kohta on saadud suukaudse kabotegraviiri uuringutest (sisalduse suurenemine on tähistatud kui „↑“, sisalduse vähenemine kui „↓“, muutuste puudumine kui „↔“, kontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala kui „AUC“, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon kui „ $C_{max}$ “, kontsentratsioon annustamisintervalli lõpus kui „ $C_{\tau}$ “).

**Tabel 2 Ravimite koostoimed**

| Ravimid<br>ravimrühmade järgi  | Koostoime<br>Geomeetriline keskmine<br>muutus (%)  | Soovitused seoses koosmanustamisega  |
|--|--|--|
| <i>HIV-1 viirusvastased ravimid</i>                                    |  |  |
| Mittenukleosiidne<br>pöördtranskriptaasi<br>inhibiitor:<br>etraviriin  | Kabotegraviir ↔<br>AUC ↑ 1%<br>$C_{max}$ ↑ 4%<br>$C_{\tau}$ ↔ 0%   | Etraviriin ei muutnud oluliselt kabotegraviiri<br>plasmakontsentratsiooni. Apretude tablettide<br>annust ei ole vaja kohandada.  |
| Mittenukleosiidne<br>pöördtranskriptaasi<br>inhibiitor:<br>rilpiviriin | Kabotegraviir ↔<br>AUC ↑ 12%<br>$C_{max}$ ↑ 5%<br>$C_{\tau}$ ↑ 14%<br><br>Rilpiviriin ↔<br>AUC ↓ 1%<br>$C_{max}$ ↓ 4%<br>$C_{\tau}$ ↓ 8% | Rilpiviriin ei muutnud oluliselt kabotegraviiri<br>plasmakontsentratsiooni või vastupidi.<br>Koosmanustamisel ei ole vaja Apretude ega<br>rilpiviriini annust kohandada. |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <i>Antikonvulsandid</i>                                      |  |  |
| Karbamasepiin<br>Okskarbasepiin<br>Fenütoin<br>Fenobarbitaal | Kabotegraviir ↓  | Metabolismi indutseerijad võivad oluliselt vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).   |
| <i>Antatsiidid</i>   |  |  |
| Antatsiidid (nt magneesium, alumiinium või kaltsium)         | Kabotegraviir ↓  | Koosmanustamisel antatsiididega võib väheneda suukaudse kabotegraviiri imendumine ja seda ei ole uuritud.<br>Polüvalentseid katioone sisaldavaid antatsiide on soovitatav manustada vähemalt 2 tundi enne ja 4 tundi pärast suukaudse Apretude võtmist (vt lõik 4.4).                            |
| <i>Mükobakterivastased ravimid</i>                           |  |  |
| Rifampitsiin   | Kabotegraviir ↓<br>AUC ↓ 59%<br>C <sub>max</sub> ↓ 6%  | Rifampitsiin vähendas oluliselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis tõenäoliselt viib ravimi toime kadumiseni. Annustamissoovitusi Apretude koosmanustamisel rifampitsiiniga ei ole kindlaks tehtud ja Apretude samaaegne manustamine rifampitsiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). |
| Rifapentiin  | Kabotegraviir ↓  | Rifapentiin võib oluliselt vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).  |
| Rifabutiin   | Kabotegraviir ↓<br>AUC ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 26%   | Rifabutiin ei muutnud oluliselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.   |
| <i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>                           |  |  |
| Etüüülöstradiool (EE) ja levonorgestreel (LNG)               | EE ↔<br>AUC ↑ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>C <sub>τ</sub> ↔ 0%<br><br>LNG ↔<br>AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 7% | Kabotegraviir ei muutnud kliiniliselt olulisel määral etüüülöstradiooli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsioone. Apretude tablettidega koosmanustamisel ei ole vaja suukaudsete kontratseptiivide annust kohandada.  |

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestumisvõimelised naised

Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb arutada Apretude PrEP-i eesmärgil kasutamise alustamise/jätkamise seotud kasu ja riske.

### Rasedus

Kabotegraviiri kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Kabotegraviiri mõju rasedusele ei ole teada.

Loomkatsetes ei olnud kabotegraviir teratogeenne tiinetel rottidel ja küülikutel, kuid kokkupuutel terapeutilisest annusest suuremate annustega täheldati loomadel kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Selle leiu tähtsus inimese rasedusele ei ole teada.

Apretude tablettide kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui loodetav kasu ületab võimaliku ohu lootele.

### Imetamine

Loomadelt saadud andmetele tuginedes eritub kabotegraviir arvatavasti rinnapiima, kuigi seda ei ole inimestel kinnitatud.

Imetamine on soovitatav ainult juhul, kui loodetav kasu ületab võimaliku ohu lapsele.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed kabotegraviiri toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Loomkatsed ei näita kabotegraviiri toimet isas- või emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Isikuid tuleb teavitada, et Apretude tablettide kasutamise ajal on teatatud peeringlusest, unisusest ja väsimusest. Hinnates isiku autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, tuleb silmas pidada isiku kliinilist seisundit ja Apretude tablettide kõrvaltoimete profiili.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Uuringus HPTN 083 kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu (17%) ja kõhulahtisus (14%).

Uuringus HPTN 084 kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu (23%) ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (19%).

### Kõrvaltoimete tabelloetelu

Kabotegraviiri kõrvaltoimed tuvastati III faasi kliinilistes uuringutes HPTN 083 ja HPTN 084 ning turuletulekujärgsete andmete põhjal. Uuringus HPTN 083 oli pimendatud uuringuravimi kasutusaja mediaan 65 nädalat ja 2 päeva (1 päev kuni 156 nädalat ja 1 päev); kabotegraviiri kasutusaeg kokku oli 3231 isikuaastat. Uuringus HPTN 084 oli pimendatud uuringuravimi kasutusaja mediaan 64 nädalat ja 1 päev (1 päev kuni 153 nädalat ja 1 päev); kabotegraviiri kasutusaeg kokku oli 2009 isikuaastat.

Tabelis 3 on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi loetletud täiskasvanutel ja noorukitel kabotegraviiri kasutamisel tuvastatud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 3 Kõrvaltoimete tabelloetelu**

| MedDRA organsüsteemi klass (SOC) | Esinemissageduse kategooria | Kõrvaltoimed                   |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Immuunsüsteemi häired            | Aeg-ajalt                   | Ülitundlikkus* <sup>4</sup>    |
| Psühhiaatrilised häired          | Sage                        | Ebatavalised unenäod<br>Unetus |

|   |           |   |
|---|-----------|---|
|   |           | Depressioon<br>Ärevus   |
|   | Aeg-ajalt | Suitsiidikats <sup>4</sup> , suitsiidimõtted <sup>4</sup><br>(eriti olemasoleva psühhiaatrilise haigusega isikutel) |
| Närvisüsteemi häired                          | Väga sage | Peavalu   |
|   | Sage      | Pearinglus  |
|   | Aeg-ajalt | Unisus  |
| Seedetrakti häired                            | Väga sage | Kõhulahtisus  |
|   | Sage      | Iiveldus<br>Kõhuvalu <sup>1</sup><br>Kõhupuhitus<br>Oksendamine   |
| Maksa ja sapiteede häired                     | Aeg-ajalt | Hepatotoksilisus  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Sage      | Lööve <sup>2</sup>  |
|   | Aeg-ajalt | Urtikaaria* <sup>4</sup><br>Angioödeem* <sup>4</sup>  |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused      | Sage      | Müalgia   |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Väga sage | Püreeksia <sup>3</sup>  |
|   | Sage      | Väsimus<br>Halb enesetunne  |
| Uuringud                                      | Väga sage | Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine   |
|   | Aeg-ajalt | Kehakaalu tõus<br>Vere bilirubiinisalduse suurenemine   |

<sup>1</sup>Kõhuvalu hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistermineid: ülakõhuvalu ja kõhuvalu.

<sup>2</sup>Lööve hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistermineid: lööve, erütematoosne lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, morbilliformne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve.

<sup>3</sup>Püreeksia hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistermineid: püreeksia ja kuumatunne.

<sup>4</sup>See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgse kasutamise käigus. Esinemissageduse kategooria põhineb isikutel, kes said kabotegraviiri randomiseeritud kliinilistes uuringutes.

\*Palun vt lõik 4.4.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Kehakaalu tõus*

Uuringu HPTN 083 41. nädalal ja 97. nädalal oli kabotegraviiri saavate osalejate kehakaalu tõusu mediaan vastavalt 1,2 kg (kvartiilidevaheline vahemik [*Interquartile Range*, IQR] -1,0, 3,5; n = 1623) ja 2,1 kg (IQR -0,9, 5,9; n = 601) võrreldes algväärtusega; tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF)/emtritsitabiini (FTC) rühmas oli kehakaalu tõusu mediaan vastavalt 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4; n = 1611) ja 1,0 kg (IQR -1,9, 4,0; n = 598) võrreldes algväärtusega.

Uuringu HPTN 084 41. nädalal ja 97. nädalal oli kabotegraviiri saavate osalejate kehakaalu tõusu mediaan vastavalt 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n = 1151) ja 4,0 kg (IQR 0,0, 8,0; n = 216) võrreldes algväärtusega; tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF)/emtritsitabiini (FTC) rühmas oli kehakaalu tõusu mediaan vastavalt 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0; n = 1131) ja 3,0 kg (IQR -1,0, 6,0; n = 218) võrreldes algväärtusega.

##### *Laboratoorseste biokeemiliste näitajate muutused*

Nii uuringus HPTN 083 kui HPTN 084 täheldati maksaensüümide (ALAT/ASAT) aktiivsuse suurenemist sarnasel arvul osalejatel kabotegraviiri ja TDF/FTC rühmas ning maksimaalne algtaseme järgne suurenemine oli enamasti 1. ja 2. raskusastmega. Uuringus HPTN 083 oli maksimaalse

algtaseme järgse 3. või 4. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemisega osalejate arv kabotegraviiri vs. TDF/FTC rühmas vastavalt 40 (2%) vs. 44 (2%) ja maksimaalse algtaseme järgse 3. või 4. astme ASAT-i aktiivsuse suurenemisega osalejate arv 68 (3%) vs. 79 (3%). Uuringus HPTN 084 oli maksimaalse algtaseme järgse 3. või 4. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemisega osalejate arv kabotegraviiri vs. TDF/FTC rühmas vastavalt 12 (< 1%) vs. 18 (1%) ja maksimaalse algtaseme järgse 3. või 4. astme ASAT-i aktiivsuse suurenemisega osalejate arv 15 (< 1%) vs. 14 (< 1%).

Nii kabotegraviiri kui TDF/FTC rühmas lõpetasid üksikud osalejad uuringuravimi kasutamise ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu. Uuringu HPTN 083 kabotegraviiri vs. TDF/FTC rühmas oli ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetanud osalejate arv vastavalt 29 (1%) vs. 31 (1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu 7 (< 1%) vs. 8 (< 1%). Uuringu HPTN 084 kabotegraviiri vs. TDF/FTC rühmas oli ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetanud osalejate arv vastavalt 12 (< 1%) vs. 15 (< 1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu ravi ei katkestatud.

### Noorukid

64 kabotegraviiri saava HIV-infektsioonita riskirühma kuuluva nooruki (uuringuga liitumise ajal vanuses alla 18 aasta ja kehakaaluga  $\geq 35$  kg) osalusega kahest avatud mitmekesksesest kliinilisest uuringust saadud andmete põhjal ei tuvastatud noorukitel uusi ohusignaale võrreldes ohutusprofiiliga täiskasvanutel, kes said kabotegraviiri HIV-1 PrEP-i eesmärgil uuringutes HPTN 083 ja HPTN 084.

Kombineeritud retroviirusvastast baasravi saava 23 HIV-infektsiooniga nooruki (vanuses vähemalt 12 aastat ja kehakaaluga  $\geq 35$  kg) osalusega uuringu MOCHA 16. nädala analüüsist saadud andmete põhjal ei tuvastatud noorukitel, kellel lisati raviskeemi suukaudne kabotegraviir koos järgneva süstitava kabotegraviiriga (n = 8), uusi ohusignaale võrreldes täiskasvanutel kindlaks tehtud kabotegraviiri ohutusprofiiliga (vt lõik 5.1).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Apretude üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi koos vajaliku asjakohase jälgimisega.

On teada, et kabotegraviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega; seetõttu on dialüüs tõenäoliselt ebaefektiivne viis ravimi organismist eemaldamiseks.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, integraasi inhibiitor, ATC-kood: J05AJ04

### Toimemehhanism

Kabotegraviir inhibeerib HIV integraasi, seondudes integraasi aktiivtsentriga ja blokeerides retroviiruse deoksüribonukleiinhappe (DNA) integratsiooni protsessis ahela ülekande etapi, mis on vajalik HIV replikatsioonitsükliks.

## Farmakodünaamilised toimed

### *Viirusvastane aktiivsus rakukultuuris*

Kabotegraviir avaldas viirusvastast toimet metsikut tüüpi HIV-1 laboritüvede vastu; kabotegraviiri keskmine kontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni vähendamiseks 50% võrra ( $EC_{50}$ ), oli 0,22 nM perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes (*peripheral blood mononuclear cell*, PBMC), 0,74 nM 293T rakkudes ja 0,57 nM MT-4 rakkudes. Kabotegraviiril esines viirusvastane aktiivsus rakukultuuris testitud 24 HIV-1 kliinilise isolaadiga paneeli vastu (kolm igas M-rühma klaadis A, B, C, D, E, F ja G ning 3 O-rühmas) ning HIV-1  $EC_{50}$  väärtused jäid vahemikku 0,02...1,06 nM. Kabotegraviiri  $EC_{50}$  väärtused kolme HIV-2 kliinilise isolaadi vastu olid vahemikus 0,10...0,14 nM.

### *Viirusvastane aktiivsus kombinatsioonis teiste viirusvastaste ravimitega*

Mitte ükski HIV-vastase aktiivsusega ravim ei pärssinud kabotegraviiri retroviirusvastast aktiivsust (*in vitro* hindamised tehti kombinatsioonis rilpiviiri, lamivudiini, tenofoviiri ja emtritsitabiiniga).

### *Resistentsus in vitro*

Metsikut tüüpi HIV-1-st isoleerimine ja resistentsete tüvede vastane aktiivsus: tüve IIIB 112-päevase passaaži jooksul ei täheldatud viiruseid, mille kabotegraviiri  $EC_{50}$  oli suurenenud > 10 korda. Kabotegraviiri juuresolekul tekkisid järgmised integraasi (IN) mutatsioonid pärast metsikut tüüpi HIV-1 passaaži (T124A polümorfismiga): Q146L (kordse muutuse [*fold change*, FC] vahemik 1,3...4,6), S153Y (FC vahemik 2,8...8,4) ja I162M (FC = 2,8). Nagu eespool mainitud, on T124A puhul tegemist eelneva vähemusvariandi selektsiooniga, millel puudub eristav tundlikkus kabotegraviiri suhtes. Metsikut tüüpi HIV-1 passaaži käigus NL-432 rakkudesse 6,4 nM kabotegraviiri juuresolekul ei selekteerunud ühtegi aminohappe asendust integraasi regioonis 56. päevaks.

Mitme mutatsiooniga isolaatide hulgas esines kõige suurema FC mutantides, mis sisaldasid Q148K või Q148R mutatsiooni. E138K/Q148H puhul esines 0,92-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes, kuid E138K/Q148R puhul esines 12-kordne ning E138K/Q148K puhul 81-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. G140C/Q148R ja G140S/Q148R puhul esines vastavalt 22- ja 12-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. Kuigi N155H puhul ei muutunud tundlikkus kabotegraviiri suhtes, esines N155H/Q148R puhul 61-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. Teised mitme mutatsiooniga isolaadid, mille puhul FC jäi vahemikku 5...10, on: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) ja E92Q/N155H (FC = 5,3).

### *Resistentsus in vivo*

#### *HPTN 083*

Uuringu HPTN 083 esimeses analüüsis täheldati 13 uut infektsiooni juhtu kabotegraviiri rühmas ja 39 uut infektsiooni juhtu tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF)/emtritsitabiini (FTC) rühmas. Kabotegraviiri rühmas tekkis 5 uut infektsiooni juhtu kabotegraviiri PrEP süsteravi saamise ajal; neist 4 osalejat said süsteravi õigeaegselt ja üks osaleja sai ühe süste väljaspool ettenähtud ajakava. Viis uut infektsiooni juhtu tekkis  $\geq 6$  kuud pärast kabotegraviiri PrEP-i viimast annust. Kolm uut infektsiooni juhtu tekkis suukaudse sissejuhatava perioodi jooksul.

HIV genotüpiseerimist ja fenotüpiseerimist prooviti esimesel visiidil, kus HIV viiruskoormus oli > 500 koopiat/ml. 13 kabotegraviiri rühmas täheldatud uue infektsiooni juhu seas esinesid 4 osalejal INSTI resistentsusmutatsioonid. TDF/FTC rühmas esines nelja NRTI resistentsusega (sh kolme multiresistentsusega) osaleja seas kolmel M184V/I ja ühel K65R mutatsioon.

Ühelgi 5 osalejast, kes nakatusid pärast kabotegraviiri manustamise pikaajalist katkestust, ei esinenud INSTI resistentsusmutatsioone. Ühe osaleja puhul 5-st ei õnnestunud kindlaks määrata genotüüpi ega fenotüüpi, sest esines vaid 770 koopiat/ml HIV-1 RNA-d. Integraasi fenotüüpi ei õnnestunud kindlaks määrata ühe osaleja puhul ülejäänud 4-st. Ülejäänud 3 osalejal püsis tundlikkus kõigi integraasi inhibiitorite suhtes.



Kolm osalejat nakatusid suukaudse sissejuhatava perioodi jooksul enne kabotegraviiri süsteravi saamist. Ühel osalejal, kellel ei olnud kabotegraviiri plasmakontsentratsioon määratav, puudusid INSTI resistentsusmutatsioonid ja ta olid tundlik kõigi integraasi inhibiitorite suhtes. Kahel osalejal, kellel oli kabotegraviiri plasmakontsentratsioon määratav, esinesid INSTI resistentsusmutatsioonid. Esimesel osalejal esinesid INSTI resistentsusmutatsioonid E138E/K, G140G/S, Q148R ja E157Q. Integraasi fenotüüpi ei õnnestunud kindlaks määrata. Teisel osalejal olid INSTI resistentsusmutatsioonid E138A ja Q148R. See viirus oli resistentne kabotegraviiri suhtes (kordne muutus = 5,92), kuid tundlik dolutegraviiri suhtes (kordne muutus = 1,69).

Viis osalejat nakatusid HIV-1-ga hoolimata õigeaegsetest kabotegraviiri süstetest 4 osaleja ja ühest ajakava välisest süstest ühe osaleja puhul. Kahel osalejal oli viiruse hulk analüüsimiseks liiga väike. Kolmandal osalejal ei esinenud esimesel vireemia visiidil (17. nädal) INSTI resistentsusmutatsioone, kuid esines R263K 112 ja 117 päeva hiljem. Kui fenotüüpi ei õnnestunud kindlaks määrata 112 päeva hiljem, siis 117. päeva fenotüüp näitas, et see viirus on tundlik nii kabotegraviiri (kordne muutus = 2,32) kui dolutegraviiri suhtes (kordne muutus = 2,29). Neljandal osalejal esinesid INSTI resistentsusmutatsioonid G140A ja Q148R. Fenotüüp näitas resistentsust kabotegraviiri suhtes (kordne muutus = 13), kuid tundlikkust dolutegraviiri suhtes (kordne muutus = 2,09). Viiendal osalejal INSTI resistentsusmutatsioone ei esinenud.

Lisaks 13 uuele infektsiooni juhule oli veel üks osaleja uuringuga liitumise ajal HIV-1-ga nakatunud ja tal ei esinenud sel hetkel INSTI resistentsusmutatsioone, küll aga tuvastati 60 päeva hiljem INSTI resistentsusmutatsioon E138K ja Q148K. Fenotüüpi ei õnnestunud kindlaks määrata.

Pärast esmast analüüsi viidi läbi laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine, et paremini iseloomustada HIV-infektsioonide tekkeaega. Selle tulemusena tehti kindlaks, et üks uus infektsiooni juht 13-st õigeaegseid kabotegraviiri süsteid saanud osalejal oli eelnevalt olemas olnud infektsioon.

#### *HPTN 084*

Uuringu HPTN 084 esimeses analüüsis täheldati 4 uut infektsiooni juhtu kabotegraviiri rühmas ja 36 uut infektsiooni juhtu TDF/FTC rühmas.

Kabotegraviiri rühmas tekkis 2 uut infektsiooni juhtu süsteravi saamise ajal; ühel osalejal oli 3 kabotegraviiri süstet edasi lükkunud ja kumbki isik ei olnud järginud suukaudset ravi kabotegraviiriga.

Kaks uut infektsiooni juhtu tekkisid pärast suukaudse kabotegraviiri viimast annust; kumbki osaleja ei olnud järginud suukaudset ravi kabotegraviiriga. Esimene HIV-positiivne visiit leidis aset ligikaudu 11 nädalat pärast uuringuga liitumist ühel osalejal ja 57 nädalat pärast liitumist teisel osalejal.

HIV genotüüpiseerimist prooviti esimesel visiidil, kus HIV viiruskoormus oli > 500 koopiat/ml (esimene vireemia visiit). HIV genotüüpiseerimise tulemused saadi 3 kabotegraviiri rühma osaleja kohta 4-st. Olulisi INSTI resistentsusmutatsioone ei tuvastatud.

TDF/FTC rühmas saadi HIV genotüüpiseerimise tulemused 33 uue infektsiooni juhu puhul 36-st. Ühel osalejal oli oluline NRTI mutatsioon (M184V); sellel osalejal esines ka NNRTI resistentsus mutatsiooniga K103N. Veel üheksal osalejal esines NNRTI resistentsus (7-l K103N, üksinda või koos E138A või P225H-ga; 1-l ainult K101E; 1-l ainult E138K).

Pärast esmast analüüsi viidi läbi laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine, et paremini iseloomustada HIV-infektsioonide tekkeaega. Selle tulemusena tehti kindlaks, et üks uus HIV-1 infektsiooni juht 4-st kabotegraviiri saanud osalejatel oli eelnevalt olemas olnud infektsioon.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kabotegraviiri PrEP-i eesmärgil kasutamise efektiivsus on hinnatud kahes randomiseeritud (1:1) topeltpimedas mitmekeskuselises kahe uuringurühmaga kontrolliga uuringus. Kabotegraviiri

efektiivsust võrreldi igapäevaselt manustatava suukaudse tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF)/emtritsitabiiniga (FTC).

Osalejad randomiseeriti saama kabotegraviiri, mida alustati suukaudse sissejuhatava raviga (üks 30 mg kabotegraviiri tablett + platseebo tablett ööpäevas) kuni 5 nädala jooksul, millele järgnes kabotegraviiri intramuskulaarne (i.m.) süsteravi (üks 600 mg süste 1. ja 2. kuul ning pärast seda iga 2 kuu järel + igapäevane platseebo tablett). TDF/FTC rühma randomiseeritud osalejad said suukaudselt 300 mg TDF-i/200 mg FTC-d + platseebot kuni 5 nädala jooksul, millele järgnes suukaudne ravi (TDF 300 mg/FTC 200 mg ööpäevas) + platseebo (i.m.) süsteravi (3 ml 20% süstitavat lipiidiemulsiooni 1. ja 2. kuul ning pärast seda iga 2 kuu järel).

#### HPTN 083

Mittehalvemuse uuringus HPTN 083 randomiseeriti 4566 sünnipärasest meest ja transsoolist naist, kelle seksuaalpartneriteks olid mehed, vahekorras 1:1 saama kas kabotegraviiri (n = 2281) või TDF/FTC-d (n = 2285) pimeravina kuni 153. nädalani.

Uuringu alguses oli osalejate vanuse mediaan 26 aastat, 12% olid transsoolised naised, 72% mitte-euroopiidse rassi esindajad, 67% < 30-aastased ja < 1% üle 60-aastased.

Esmane tulemusnäitaja oli uute HIV-infektsiooni juhtude määr osalejate seas, kes randomiseeriti saama suukaudset kabotegraviiri ja kabotegraviiri süsteravi võrreldes suukaudse TDF/FTC-ga (korrigeeritud ravi varajase lõpetamise järgi). Esmane analüüs näitas kabotegraviiri paremust võrreldes TDF/FTC-ga: HIV-ga nakatumise riski 66% vähenemine, riskitiheduste suhe (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62). Täiendav testimine tõi esile, et üks kabotegraviiri kasutamise ajal täheldatud uutest juhtudest oli eelnevalt olemas olnud infektsioon, mis teeb nakatumisriski vähenemise määraks 69% võrreldes TDF/FTC-ga (vt tabel 4).

**Tabel 4 Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja: uute HIV-infektsiooni juhtude määra võrdlus uuringu HPTN 083 randomiseeritud perioodi jooksul (MITT, laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine)**

|   | <b>Kabotegraviir<br/>(N = 2278)</b> | <b>TDF/FTC<br/>(N = 2281)</b> | <b>Paremuse p-väärtus</b> |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Isikuaastad   | 3211                                | 3193                          |                           |
| Uued HIV-1 infektsiooni juhud (esinemismäär 100 isikuaasta kohta) | 12 <sup>1</sup> (0,37)              | 39 (1,22)                     |                           |
| Riskitiheduste suhe (95% CI)                                      | 0,31 (0,16; 0,58)                   |                               | p = 0,0003                |

<sup>1</sup>Pärast esmast analüüsi viidi läbi laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine, et paremini iseloomustada HIV-infektsioonide tekkeagea. Selle tulemusena tehti kindlaks, et üks uus infektsiooni juht 13-st kabotegraviiri kasutamise ajal täheldatud juhust oli eelnevalt olemas olnud infektsioon. Esmase analüüsi algne riskitiheduste suhe (95% CI) on 0,34 (0,18; 0,62).

Kõikidest alarühma analüüsides saadud leiud olid kooskõlas üldise kaitsetoimega; uute HIV-1 infektsiooni juhtude määr oli väiksem kabotegraviiri rühma randomiseeritud osalejatel TDF/FTC rühma randomiseeritud osalejatega võrreldes (vt tabel 5).

**Tabel 5 Uute HIV-1 infektsiooni juhtude määr alarühmade järgi uuringus HPTN 083 (mITT, laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine)**

| <b>Alarühm</b>      | <b>Kabotegraviir, esinemismäär 100 isikuaasta kohta</b> | <b>Kabotegraviir, isikuaastad</b> | <b>TDF/FTC, esinemismäär 100 isikuaasta kohta</b> | <b>TDF/FTC, isikuaastad</b> | <b>HR (95% CI)</b> |
|---------------------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------|--------------------|
| <b>Vanus</b>        |   |                                   |   |                             |                    |
| < 30 aastat         | 0,47  | 2110                              | 1,66  | 1987                        | 0,29 (0,15; 0,59)  |
| ≥ 30 aastat         | 0,18  | 1101                              | 0,50  | 1206                        | 0,39 (0,08; 1,84)  |
| <b>Sugu</b>         |   |                                   |   |                             |                    |
| MSM                 | 0,35  | 2836                              | 1,14  | 2803                        | 0,32 (0,16; 0,64)  |
| TGW                 | 0,54  | 371                               | 1,80  | 389                         | 0,34 (0,08; 1,56)  |
| <b>Rass (USA)</b>   |   |                                   |   |                             |                    |
| Mustanahaline       | 0,58  | 691                               | 2,28  | 703                         | 0,26 (0,09; 0,76)  |
| Mitte-mustanahaline | 0,00  | 836                               | 0,50  | 801                         | 0,11 (0,00; 2,80)  |
| <b>Piirkond</b>     |   |                                   |   |                             |                    |
| USA                 | 0,26  | 1528                              | 1,33  | 1504                        | 0,21 (0,07; 0,60)  |
| Ladina-Ameerika     | 0,49  | 1021                              | 1,09  | 1011                        | 0,47 (0,17; 1,35)  |
| Aasia               | 0,35  | 570                               | 1,03  | 581                         | 0,39 (0,08; 1,82)  |
| Aafrika             | 1,08  | 93                                | 2,07  | 97                          | 0,63 (0,06; 6,50)  |

MSM = sünnipärased mehed, kes on seksuaalvahekorras meestega

TGW = transsoolised naised, kes on seksuaalvahekorras meestega

#### *HPTN 084*

Paremuse uuringus HPTN 084 randomiseeriti 3224 transsoolist naist vahekorras 1:1 saama kas kabotegraviiri (n = 1614) või TDF/FTC-d (n = 1610) pimeravina kuni 153. nädalani.

Uuringu alguses oli osalejate vanuse mediaan 25 aastat, > 99% olid mitte-euroopiidse rassi esindajad, > 99% transsoolised naised ja 49% < 25-aastased (maksimaalne vanus olid 45 aastat).

Esmane tulemusnäitaja oli uute HIV-infektsiooni juhtude määr osalejate seas, kes randomiseeriti saama suukaudset kabotegraviiri ja kabotegraviiri süsteravi võrreldes suukaudse TDF/FTC-ga (korrigeeritud ravi varajase lõpetamise järgi). Esmane analüüs näitas kabotegraviiri paremust võrreldes TDF/FTC-ga: HIV-ga nakatumise riski 88% vähenemine, riskitiheduste suhe (95% CI) 0,12 (0,05; 0,32). Täiendav testimine tõi esile, et üks kabotegraviiri kasutamise ajal täheldatud uutest juhtudest oli eelnevalt olemas olnud infektsioon, mis teeb HIV-1-ga nakatumisriski vähenemise määraks 90% võrreldes TDF/FTC-ga (vt tabel 6).

**Tabel 6 Uuringu HPTN 084 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja: uute HIV-infektsiooni juhtude määra võrdlus randomiseeritud perioodi jooksul (MITT, laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine)**

|   | <b>Kabotegraviir<br/>(N = 1613)</b> | <b>TDF/FTC<br/>(N = 1610)</b> | <b>Paremuse p-äärtus</b> |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Isikuaastad   | 1960                                | 1946                          |                          |
| Uued HIV-1 infektsiooni juhud (esinemismäär 100 isikuaasta kohta) | 3 <sup>1</sup> (0,15)               | 36 (1,85)                     |                          |
| Riskitiheduste suhe (95% CI)                                      | 0,10 (0,04; 0,27)                   |                               | p < 0,0001               |

<sup>1</sup>Pärast esmast analüüsi viidi läbi laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine, et paremini iseloomustada HIV-infektsioonide tekkega. Selle tulemusena tehti kindlaks, et üks uus HIV-1 infektsiooni juht 4-st kabotegraviiri kasutamise ajal täheldatud juhust oli eelnevalt olemas olnud infektsioon. Esmase analüüsi varajase lõpetamise järgi korrigeeritud algne riskitiheduste suhe (95% CI) on 0,12 (0,05; 0,31).

Eelnevalt kavandatud alarühma analüüsides saadud leiud olid kooskõlas üldise kaitsetoimega; uute HIV-1 infektsiooni juhtude määr oli väiksem kabotegraviiri rühma randomiseeritud osalejatel TDF/FTC rühma randomiseeritud osalejatega võrreldes (vt tabel 7).

**Tabel 7 Uute HIV-1 infektsiooni juhtude määr alarühmade järgi uuringus HPTN 084 (MITT, laiendatud retrospektiivne viroloogiline testimine)**

| <b>Alarühm</b> | <b>Kabotegraviir, esinemismäär 100 isikuaasta kohta</b> | <b>Kabotegraviir, isikuaastad</b> | <b>TDF/FTC, esinemismäär 100 isikuaasta kohta</b> | <b>TDF/FTC, isikuaastad</b> | <b>HR (95% CI)</b> |
|----------------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------|--------------------|
| <b>Vanus</b>   |   |                                   |   |                             |                    |
| < 25 aastat    | 0,23  | 868                               | 2,34  | 853                         | 0,12 (0,03; 0,46)  |
| ≥ 25 aastat    | 0,09  | 1093                              | 1,46  | 1093                        | 0,09 (0,02; 0,49)  |
| <b>KMI</b>     |   |                                   |   |                             |                    |
| < 30           | 0,22  | 1385                              | 1,88  | 1435                        | 0,12 (0,04; 0,38)  |
| ≥ 30           | 0,00  | 575                               | 1,76  | 511                         | 0,04 (0,00; 0,93)  |

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Apretude tablettidega läbi viidud uuringute tulemused alla 12-aastaste laste kohta HIV-1 infektsiooni ennetamise korral.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Kabotegraviiri farmakokineetika on võrreldav tervete ja HIV-infektsiooniga isikute vahel, kus kõigis populatsioonides täheldati samasugust imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist. Kabotegraviiri FK varieeruvus on mõõdukas. I faasi uuringutes tervetel isikutel jäi kõigis uuringutes AUC, C<sub>max</sub> ja C<sub>tau</sub> isikutevaheline CVb% jäi vahemikku 26...34%. Individuaalne varieeruvus (CVw%) on väiksem kui isikutevaheline varieeruvus.

**Tabel 8 Farmakokineetilised näitajad pärast kabotegraviiri suukaudset manustamist üks kord ööpäevas täiskasvanutel**

| Annustamisetaap                          | Annustamisskeem         | Geomeetriline keskmine (5., 95. protsentil) <sup>1</sup> |                             |                             |
|--|-------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
|  |                         | AUC <sub>(0...tau)</sub> <sup>2</sup><br>(µg•h/ml)       | C <sub>max</sub><br>(µg/ml) | C <sub>tau</sub><br>(µg/ml) |
| Suukaudne sissejuhatav ravi <sup>3</sup> | 30 mg üks kord ööpäevas | 145<br>(93,5; 224)                                       | 8,0<br>(5,3; 11,9)          | 4,6<br>(2,8; 7,5)           |

<sup>1</sup> Farmakokineetiliste (FK) näitajate väärtused põhinesid populatsiooni FK mudelite individuaalsetel *post-hoc* analüüsidel III faasi raviuuringutes osalenud isikute puhul.

<sup>2</sup> tau on annustamisintervall: 24 tundi suukaudse manustamise korral.

<sup>3</sup> Suukaudse sissejuhatava ravi farmakokineetiliste näitajate väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub kabotegraviir kiiresti, tablettide ravimvormi puhul on T<sub>max</sub>-i mediaan 3 tundi pärast annuse manustamist. Üks kord ööpäevas annustamisel saabub farmakokineetiline tasakaaluseisund 7. päevaks.

Kabotegraviiri võib manustada koos toiduga või ilma. Kabotegraviiri biosaadavus ei sõltu toidu koostisest: suure rasvasisaldusega eine toimel suurenes kabotegraviiri AUC<sub>(0...∞)</sub> 14% ja C<sub>max</sub> 14% võrreldes tühja kõhuga. Selline suurenemine ei olnud kliiniliselt oluline.

Kabotegraviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

### Jaotumine

*In vitro* andmete põhjal seondub kabotegraviir ulatuslikult (> 99%) inimese plasmavalkudega. Suukaudsete tablettide manustamise järgselt oli keskmine näiv jaotusruumala (V<sub>z</sub>/F) plasmas 12,3 l. Inimestel oli hinnanguuline kabotegraviiri plasma V<sub>c</sub>/F 5,27 l ja V<sub>p</sub>/F 2,43 l. Need mahunäitajad koos eeldatava suure biosaadavusega viitavad võimalusele, et kabotegraviir jaotub osaliselt rakuvälises ruumis.

Tervete osalejatega läbi viidud uuringus (n = 15) täheldati, et pärast ühekordset 600 mg i.m. süstet leidub kabotegraviiri naiste ja meeste genitaaltraktis. 3. päeval (varaseim koe FK proov) oli kabotegraviiri kontsentratsiooni mediaan emakakaelakoes 0,49 µg/ml, emakakaela-tupevedelikus 0,29 µg/ml, tupekoos 0,37 µg/ml, pärasoolekoos 0,32 µg/ml ja pärasoolevedelikus 0,69 µg/ml, mis on kõrgemad kui *in vitro* PA-IC90.

*In vitro* ei olnud kabotegraviir orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ega orgaaniliste kationide transporterite (OCT1) substraat.

### Biotransformatsioon

Kabotegraviir metaboliseerub peamiselt UGT1A1 ja vähemal määral UGT1A9 kaudu. Kabotegraviir on peamine plasmas ringlev ühend, moodustades > 90% plasma kogu radiosüsiniku mahust. Pärast suukaudset manustamist inimestel eritub kabotegraviir peamiselt metabolismi kaudu; muutumatul kujul kabotegraviiri eritumine neerude kaudu on vähene (< 1% annusest). Kogu suukaudsest kabotegraviiri annusest 47% eritub muutumatul kujul roojaga. Ei ole teada, kas see on täielikult või osaliselt tingitud imendumata ravimist või glükuroniidkonjugaadi eritumisest sapiga, mis võib soolevalendikus edasi laguneda lähteühendiks. Kabotegraviiri leiti kaksteistsõrmiksoole sapiproovidest. Samuti leiti osades, kuid mitte kõigis kaksteistsõrmiksoole sapiproovides glükuroniidmetaboliiti. Kogu suukaudsest annusest 27% eritub uriiniga, peamiselt glükuroniidmetaboliidi kujul (75% uriini radioaktiivsusest, 20% koguannusest).

Kabotegraviir ei ole järgmiste ensüümide ja transporterite kliiniliselt oluline inhibiitor: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ja UGT2B17, P-gp, BCRP,

sapisoolade väljavoolu pump (*bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transporter (*multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1, MATE 2-K, multiravimresistentsusega seotud valk (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 või MRP4.

### Eritumine

Kabotegraviiri keskmine terminaalne poolväärtusaeg on 41 tundi ja näiv kliirens (CL/F) 0,21 l/h.

### Polümorfismid

Tervete ja HIV-infektsiooniga isikute uuringute meta-analüüsi põhjal olid isikutel, kelle UGT1A1 genotüüp oli seotud kabotegraviiri aeglase metabolismiga, kabotegraviiri tasakaaluseisundi AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{tau}$  väärtused suurenenud keskmiselt 1,3...1,5 korda võrreldes isikutega, kelle genotüüp oli seotud normaalse metabolismiga UGT1A1 kaudu. Neid erinevusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. UGT1A1 polümorfismidega isikutel ei ole vaja annust kohandada.

### Patsientide erirühmad

#### *Sugu*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud soo kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, mistõttu ei ole vaja soost lähtuvalt annust kohandada.

#### *Rass*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud rassi kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seetõttu ei ole vaja rassist lähtuvalt annust kohandada.

#### *Kehamassiindeks (KMI)*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud KMI kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seetõttu ei ole vaja KMI põhjal annust kohandada.

#### *Noorukid*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi kabotegraviiri arendusprogrammis osalenud HIV-1 infektsiooniga noorukite ning HIV-1 infektsiooniga ja infektsioonita täiskasvanud osalejate vahel, seetõttu ei ole noorukitel kehakaaluga  $\geq 35$  kg vaja annust kohandada.

**Tabel 9 Prognoositud farmakokineetilised näitajad pärast kabotegraviiri suukaudset manustamist üks kord ööpäevas noorukitel vanuses 12 kuni alla 18 aastat ( $\geq 35$  kg)**

| Annustamisetaap                             | Annustamisskeem            | Geomeetriline keskmine<br>(5., 95. protsentil) <sup>a</sup>                |                                   |                                   |
|---|----------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
|   |                            | AUC <sub>(0...tau)</sub> <sup>b</sup><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | $C_{tau}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) |
| Suukaudne<br>sissejuhatav ravi <sup>c</sup> | 30 mg<br>üks kord ööpäevas | 193<br>(106; 346)  | 14,4<br>(8,02; 25,5)              | 5,79<br>(2,48; 12,6)              |

<sup>a</sup> Farmakokineetiliste (FK) näitajate väärtused põhinesid populatsiooni FK mudeli simulatsioonidel virtuaalses HIV-1 infektsiooniga 35...156 kg kaaluvate noorukite populatsioonis.

<sup>b</sup> tau on annustamisintervall: 24 tundi suukaudse manustamise korral.

<sup>c</sup> Suukaudse sissejuhatava ravi farmakokineetiliste näitajate väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

Kabotegraviiri farmakokineetikat ja annustamissoovitusi lastel vanuses alla 12 aasta või kehakaaluga alla 35 kg ei ole kindlaks tehtud.

### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud vanuse kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile. > 65-aastastelt isikutelt saadud kabotegraviiri farmakokineetilisi andmeid on piiratud hulgal.

### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega isikute (CrCl < 30 ml/min ja ei saa dialüüsi) ja sobivate tervete isikute vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi. Kerge kuni raske neerukahjustusega (dialüüsi mittesaavatel) isikutel ei ole vaja annust kohandada. Dialüüsi saavatel isikutel ei ole kabotegraviiri kasutamist uuritud.

### *Maksakahjustus*

Mõõduka maksakahjustusega isikute ja sobivate tervete isikute vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) isikutel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' klass C) mõju kabotegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Kartsinogenees ja mutagenees

Kabotegraviir ei olnud mutageenne ega klastogeneenne *in vitro* testides bakteritel ja imetajate rakukultuuris ning *in vivo* mikrotuumade testis närilistel. Hiirtel ja rottidel ei avaldanud kabotegraviir pikaajalistes uuringutes kartsinogeenset toimet.

### Reproduktsioonitoksilisuse uuringud

Rottidel, keda raviti kabotegraviiri suukaudsete annustega kuni 1000 mg/kg/ööpäevas (> 20-kordne inimestel maksimaalse soovitava annuse (*maximum recommended dose*, MRHD) 30 mg/ööpäevas suukaudsel manustamisel saavutatav ekspositsioon), ei täheldatud toimet isas- või emasloomade fertiilsusele.

Embrüo/loote arengu uuringus ei täheldatud arenguhäireid kabotegraviiri suukaudsel manustamisel tiinetele küülikutele kuni emasloomale toksilises annuses 2000 mg/kg/ööpäevas (0,66-kordne suukaudse MRHD kasutamisel inimestel saavutatav ekspositsioon) või tiinetele rottidele annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas (> 30-kordne suukaudse MRHD kasutamisel inimestel saavutatav ekspositsioon). Rottidel täheldati loote kasvu muutusi (kehakaalu vähenemine) suukaudse annuse 1000 mg/kg/ööpäevas kasutamisel. Tiinete rottidega läbi viidud uuringud näitasid, et kabotegraviir läbib platsentat ja on tuvastatav lootekoes.

Pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel kutsus kabotegraviir korratavalt esile hilinevad poegimise alguse ning surnultsündide ja vastsündinud loomade surmade arvu suurenemise suukaudse annuse 1000 mg/kg/ööpäevas puhul (> 30-kordne suukaudse MRHD kasutamisel inimestel saavutatav ekspositsioon). Väiksemas annuses 5 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 10-kordne suukaudse MRHD kasutamisel inimestel saavutatav ekspositsioon) ei olnud kabotegraviir seotud hilinevad poegimise või vastsündinud loomade suremusega. Küülikute ja rottide uuringutes puudus toime elulemusele, kui loomajad tulid ilmale keiserlõike teel. Ekspositsiooni suhet arvestades on tähtsus inimestele teadmata.

### Korduvtoksilisus

Kabotegraviiri suurte annustega pikaajalise igapäevase ravi mõju on hinnatud suukaudsete korduvannuste toksilisuse uuringutes rottidel (26 nädalat) ja ahvidel (39 nädalat). Rottidel või ahvidel, kellele manustati kabotegraviiri suukaudselt vastavalt annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas või 500 mg/kg/ööpäevas, ravimiga seotud kõrvaltoimeid ei täheldatud.

14-päevases ja 28-päevases toksilisuse uuringus ahvidel täheldati seedetrakti kõrvaltoimeid (kehakaalu vähenemine, oksendamine, vedel/vesivedel väljaheide ning mõõdukas kuni raske dehüdratsioon) ning need tekkisid ravimi paikse (suukaudse) manustamise tulemusena ja mitte süsteemse toksilisuse tõttu.

3-kuulises uuringus rottidel, kus kabotegraviiri manustati igakuise subkutaanse (s.c.) süstena (kuni 100 mg/kg/annus), igakuise i.m. süstena (kuni 75 mg/kg/annus) või iganädalase s.c. süstena (100 mg/kg/annus), ei täheldatud kõrvaltoimeid ega uusi sihtorgani kahjustusi (> 49-kordse MRHD [600 mg i.m.] kasutamisel inimestel saavutatava ekspositsiooni puhul).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Hüpromelloos (E464)  
Naatriumtärklisglükolaat  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (E1521)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja mille suue on kaetud induktsioonkuumutusega suletud polüetüleenkattega. Igas pudelis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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



**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1760/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Itaalia

Õhukese polümeerikatttega tabletid

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Hispaania

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne APRETUDE turuletulekut igas liikmesriigis peab müügiloo hoidja vastava riigi pädeva asutusega kooskõlastama teabematerjalide sisu ja formaadi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamiskiisid ja mis tahes muud programmi aspektid.

Teabematerjalide eesmärk, täiendamaks tavapäraseid riskivähendamise toiminguid, on vähendada HIV serokonversiooni, resistentsuse tekke ja ravimivigadega seotud riske, kaasa arvatud ravijärgimise puudumist APRETUDE kasutataval isikutel, suurendades teadlikkust nendest riskidest ning andes arstidele ja ohustatud isikutele abiteavet.

Müügiloo hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus APRETUDE turustatakse, võimaldatakse kõigile arstidele, kes hakkavad ravimit välja kirjutama, ja ohustatud isikutele, kes hakkavad APRETUDE kasutama, ligipääs/antakse järgmised teabematerjalid, mis sisaldavad:

- Juhend arstidele
- Juhend ohustatud isikutele
- Arstide kontroll-loetelu
- Meelespeakaart ohustatud isikutele

Järgnevalt on välja toodud riski minimeerimise lisameetmete põhisõnumid APRETUDE kasutamisel kokkupuute-eelseks profülaktikaks (PrEP):

**Juhend arstidele sisaldab järgmisi osi:**

- Üksikasjalik teave APRETUDE kasutamise kohta kokkupuute-eelseks profülaktikaks osana HIV-1 infektsiooni üldisest ennetusstrateegiast, mis hõlmab teiste HIV-1 ennetusmeetmete kasutamist (nt HIV-1 staatuse teadmine, regulaarne testimine teiste sugulisel teel levivate infektsioonide suhtes, kondoomi kasutamine).
- Meeldetuletus, et APRETUDE tohib HIV-1-ga nakatumise riski vähendamiseks kasutada ainult isikutel, kelle HIV-negatiivsus on kinnitatud.
- APRETUDE kasutamise ajal kokkupuute-eelseks profülaktikaks tuleb igal süstimisvisiidil uuesti kinnitada, et isik on HIV-negatiivne.
- Kui esinevad ägedale viirusinfektsioonile vastavad kliinilised sümptomid ja kahtlustatakse hiljutist (< 1 kuu jooksul) kokkupuudet HIV-1-ga, tuleb uuesti kinnitada HIV-1 staatus.
- Üksikasjalik teave resistentsuse võimaliku tekkeriski kohta, kui isik nakatub HIV-1-ga kas enne APRETUDE kasutamist või selle ajal või pärast ravi lõpetamist APRETUDE'ga.
- Retroviirusvastase ravi (*antiretroviral therapy*, ART) alustamise tähtsus HIV-1-ga nakatumise korral isikutel, kellel kahtlustatakse või leiab kinnitust HIV-1 diagnoos.
- APRETUDE ei ole täielik ART raviskeem HIV-1 raviks ja tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes said ainult APRETUDE, on tekkinud HIV resistentsusmutatsioonid.
- Pärast APRETUDE süsteravi lõpetamist tuleb isikute puhul, kellel püsib HIV-ga nakatumise oht, kaaluda teisi mitte-pikatoimelisi PrEP-i võimalusi ja alustada 2 kuu jooksul pärast viimast APRETUDE süstet.
- Tähtis on nõustada ohustatud isikuid regulaarselt selles osas, et APRETUDE soovitatavast annustamisskeemist/visiitide ajakavast tuleb rangelt kinni pidada, et vähendada HIV-1-ga nakatumise riski ja võimalikku resistentsuse teket.

**Arsti kontroll-loetelu aitab meeles pidada hindamisi ja nõustamist alg- ja jätkuvisiitidel, hõlmates järgmist:**

- Testida, et uuesti kinnitada HIV-1 negatiivne staatus igal süstimisvisiidil, et vähendada resistentsuse tekkeriski APRETUDE suhtes.
- Kinnitada uuesti HIV-1 negatiivne staatus, kui esinevad ägedale viirusinfektsioonile vastavad kliinilised sümptomid ja kahtlustatakse hiljutist (< 1 kuu jooksul) kokkupuudet HIV-1-ga.

- Alustada retroviirusvastast ravi (ART) HIV-1-ga nakatumise korral isikutel, kellel kahtlustatakse või on leidnud kinnitust HIV-1 diagnoos.
- Arutada ja korrata APRETUDE soovitatavast annustamisskeemist/visiitide ajakavast kinnipidamise tähtsust, et vähendada HIV-1-ga nakatumise riski ja võimalikku resistentsuse teket.
- Kokku võtta ja uuesti rõhutada, et APRETUDE kasutamine kokkupuute-eelseks profülaktikaks on osa HIV-1 infektsiooni üldisest ennetusstrateegiast, mis hõlmab teiste HIV-1 ennetusmeetmete kasutamist (nt HIV-1 staatuse teadmine, regulaarne testimine teiste sugulisel teel levivate infektsioonide suhtes, kondoomi kasutamine).
- Kaaluda teisi mitte-pikatoimelisi PrEP-i võimalusi pärast APRETUDE süsteravi lõpetamist nende isikute puhul, kellel püsib HIV-ga nakatumise oht, ja alustada 2 kuu jooksul pärast viimast APRETUDE süstet.

#### **Juhend ohustatud isikutele sisaldab järgmisi osi:**

Tähtis teave, mida ohustatud isikud peavad teadma enne APRETUDE kasutamist, selle ajal ja pärast kasutuse lõppu, hõlmates järgmist:

- Teave selle kohta, et APRETUDE kasutamine kokkupuute-eelseks profülaktikaks on osa HIV-1 infektsiooni üldisest ennetusstrateegiast, mis hõlmab teiste HIV-1 ennetusmeetmete kasutamist (nt HIV-1 staatuse teadmine, regulaarne testimine teiste sugulisel teel levivate infektsioonide suhtes, kondoomi kasutamine).
- Meeldetuletus, et APRETUDE tohib HIV-1-ga nakatumise riski vähendamiseks kasutada ainult isikutel, kelle HIV-negatiivsus on kinnitatud.
- APRETUDE kasutamise ajal kokkupuute-eelseks profülaktikaks tuleb igal süstimisvisiidil uuesti kinnitada, et isik on HIV-negatiivne.
- Tähtis on teavitada arsti sellest, kui kahtlustatakse hiljutist (< 1 kuu jooksul) kokkupuudet HIV-1-ga.
- APRETUDE üksinda ei ole HIV-1 täielik raviskeem.
- Tagada annustamisskeemi/visiitide ajakava range järgimine, et vähendada HIV-1-ga nakatumise riski ja võimalikku resistentsuse teket.
- Kaaluda teisi mitte-pikatoimelisi PrEP-i võimalusi pärast ravi lõpetamist APRETUDE'ga, kui püsib HIV-ga nakatumise oht.

#### **Meelespeakaart ohustatud isikutele sisaldab järgmisi osi:**

- Järgmise APRETUDE süstimisvisiidi kuupäev.
- Meeldetuletus, et tähtis on rangelt järgida annustamisskeemi/visiite, et vähendada HIV-1-ga nakatumise riski ja võimalikku resistentsuse teket.
- Meeldetuletus, et APRETUDE kokkupuute-eelne profülaktika on osa HIV-1 infektsiooni üldisest ennetusstrateegiast, mis hõlmab teiste HIV-1 ennetusmeetmete kasutamist (nt HIV-1 staatuse teadmine, regulaarne testimine teiste sugulisel teel levivate nakkuste suhtes, kondoomi kasutamine).

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP – 600 MG SÜSTESUSPENSIOON

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apretude 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon kabotegraviir

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 600 mg kabotegraviiri.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab: mannitool, polüsorbaat 20, makrogool ja süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Pakendi sisu: 1 vial

Pakendi sisu: 25 viali

3 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Avada siit

Intramuskulaarne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI SILT – 600 MG SÜSTESUSPENSIOON**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Apretude 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
kabotegraviir  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

3 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP – TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apretude 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
kabotegraviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg kabotegraviiri (naatriumkabotegraviirina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati (lisateavet vt pakendi infolehest).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H,  
3811 LP Amersfoort  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1760/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

apretude

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI SILT – TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apretude 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
kabotegraviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg kabotegraviiri (naatriumkabotegraviirina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1760/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Apretude 600 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon kabotegraviir

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Apretude ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Apretude teile manustamist
3. Kuidas Apretude manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Apretude säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Apretude ja milleks seda kasutatakse

Apretude sisaldab toimeainet kabotegraviiri. Kabotegraviir kuulub integraasi inhibiitoriteks (INId) nimetatavate retroviirusvastaste ravimite rühma.

Apretude kasutatakse HIV-1 nakkuse ennetamiseks täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel on suurem oht nakatuda. Seda nimetatakse **kokkupuute-eelseks profülaktikaks (pre-exposure prophylaxis, PrEP)** (vt lõik 2). Seda tuleb kasutada koos turvalisema seksi harrastamise, näiteks kondoomi kasutamisega.

#### 2. Mida on vaja teada enne Apretude teile manustamist

##### Apretude ei tohi kasutada

- kui olete kabotegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui te olete **HIV-positiivne** või te ei tea, kas olete HIV-positiivne. Apretude aitab HIV-ga nakatumise riski vähendada ainult enne nakatumist. Veendumaks, et olete HIV-negatiivne, **peate laskma ennast** enne Apretude manustamist **testida**.
- kui te **võtate mõnda järgmistest ravimitest**:
  - *karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal* (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krampihoogude vältimiseks).
  - *rifampitsiin* või *rifapentiin* (ravimid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks).

Need ravimid vähendavad Apretude toimet, vähendades Apretude sisaldust veres.

➔ Kui arvate, et mida eespool loetletust kehtib teie kohta või te ei ole kindel, **pidage nõu oma arstiga**.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Üksnes Apretude manustamine ei pruugi HIV-ga nakatumist ära hoida.



HIV-nakkus levib seksuaalkontakti kaudu HIV-positiivse isikuga või nakatunud vere ülekandel. Kuigi Apretude vähendab nakatumise riski, võite te selle ravimi kasutamise ajal siiski HIV-ga nakatuda. Rakendada tuleb ka teisi meetmeid HIV-ga nakatumise vähendamiseks:

- **laske ennast testida** teiste sugulisel teel levivate nakkuste suhtes, kui arst seda soovib. Need nakkused lihtsustavad ka HIV-ga nakatumist.
- oraalse või penetratiivse vahekorra ajal **kasutage kondoomi**.
- ärge jagage ega kasutage korduvalt nõelu või muid süste- või manustamisvahendeid.
- ärge jagage isiklikke esemeid, millel võib olla verd või kehavedelikke (nt žiletid või hambaharjad).

Arutage oma arstiga täiendavaid ettevaatusabinõusid, mida on vaja kasutada, et veelgi vähendada HIV-ga nakatumise ohtu.

Vähendage HIV-ga nakatumise ohtu:

Kui te nakatute HIV-ga, on oht resistentsuse tekkeks selle ravimi suhtes. See tähendab, et ravim ei hoia ära HIV-ga nakatumist. Selle riski vähendamiseks või HIV-ga nakatumise vältimiseks on tähtis:

- **osaleda kavandatud visiitidel**, et saada Apretude süsteid. Pidage nõu oma arstiga, kui mõtlete süsteravi lõpetamisele, sest selle tagajärjel suureneb HIV-ga nakatumise oht. Kui te lõpetate ravi või jääte Apretude süste saamisega hiljaks, peate kasutama teisi ravimeid või rakendama ettevaatusabinõusid, et vähendada HIV-ga nakatumise ohtu ja võimalikku viiruse resistentsuse tekkeriski.
- **lasta ennast HIV suhtes testida**, kui arst seda ütleb. Teid tuleb regulaarselt testida, veendumaks, et püsitate Apretude kasutamise ajal HIV-1 negatiivne.
- **öelda otsekohe oma arstile**, kui arvate, et olete nakatunud HIV-ga (teil võib tekkida gripisarnane haigus). Arst võib soovida teha rohkem teste veendumaks, et olete endiselt HIV-negatiivne.

### **Aporetude süstesuspensioon on pikaajalise toimega ravim**

Kui te lõpetate Aporetude süsteravi, jääb kabotegraviir teie organismi püsima kuni aastaks või kauemaks pärast viimast süstet, **kuid see ei ole piisav, et kaitsta teid nakatumise eest**.

Tähtis on osaleda kavandatud visiitidel, et saada Aporetude süsteid. Pidage nõu oma arstiga, kui mõtlete PrEP-i lõpetamisele.

Kui te lõpetate Aporetude süsteravi, võib olla vaja võtta teisi ravimeid HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks või kasutada muid turvaseksi ettevaatusabinõusid.

### Maksaprobleemid

Teavitage oma arsti sellest, kui teil on probleeme maksaga. Te võite vajada hoolikamat jälgimist. (Vt ka „Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed“ lõigus 4).

### Noorukid

Enne Aporetude'i saamist ja selle ajal arutab arst teiega vaimse tervise teemal. Andke oma arstile teada, kui teil esineb vaimse tervise probleeme. Te võite vajada hoolikamat jälgimist (vt ka lõik 4).

### Allergiline reaktsioon

Aporetude sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (kaasa arvatud kabotegraviir) võivad põhjustada tõsist allergilist reaktsiooni, mida nimetatakse *ülitundlikkusreaktsiooniks*. Te peate teadma olulisi nähte ja sümptomeid, millele Aporetude saamise ajal tähelepanu pöörata.

➔ **Lugege teavet** käesoleva infolehe lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

## Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel või noorukitel kehakaaluga alla 35 kg, sest seda ei ole nendel isikutel uuritud.

## Muud ravimid ja Apretude

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas teisi ravimeid, mida saab osta ilma retseptita.

Mõned ravimid võivad mõjutada Apretude toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Ka Apretude võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet.

**Apretude ei tohi manustada** koos teatud teiste ravimitega, mis võivad mõjutada selle toimet (vt „Apretude ei tohi kasutada“ lõigus 2). Nendeks on:

- *karbamasepiin, okskarbasetiin, fenütoiin, fenobarbitaal* (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krambihooegade vältimiseks).
- *rifampitsiin või rifapentiin* (ravimid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks).

**Öelge oma arstile**, kui te võtate:

- **rifabutiini** (kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks). Te võite vajada Apretude süsteid sagedamini.
- ➔ **Öelge oma arstile või apteekrile**, kui te võtate seda ravimit. Arst võib otsustada, et vajate täiendavat kontrolli.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

### Rasedus

Apretude ei soovitata kasutada raseduse ajal. Apretude toime rasedusele on teadmata. Pidage nõu oma arstiga, kui te võite rasestuda, kavatsete rasestuda või jääte rasedaks. Ärge lõpetage Apretude ravivisiitidel osalemist ilma arstiga nõu pidamata. Enne ravi alustamist/jätkamist Apretude'ga kaalub arst teile oodatavat kasu ja riski teie lapsele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas Apretude koostisosad võivad erituda rinnapiima. Kuid kabotegraviir võib erituda rinnapiima kuni 12 kuud pärast Apretude viimast süstet. Kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha, pidage nõu oma arstiga. Arst kaalub imetamisega seotud kasu ja riske teile ja teie lapsele.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Apretude võib põhjustada pearinglust ja sellel võib olla ka teisi tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

➔ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

## 3. Kuidas Apretude manustatakse

Seda ravimit manustatakse 600 mg süstena. Meditsiiniõde või arst süstib Apretude teie tuharalihasesse.

Enne Apretude manustamist tehtud **HIV test peab andma negatiivse vastuse**.

Apretude esimene ja teine annuse manustatakse ühekuulise vahega. Pärast teist annust süstitakse Apretude iga 2 kuu järel.

Enne Apretude süsteravi alustamist võite teie ja teie arst otsustada, et võtate kõigepealt kabotegraviiri tablette (nimetatakse *suukaudseks sissejuhatavaks* perioodiks). Sissejuhatav periood võimaldab teil ja teie arstil hinnata, kas on sobiv süsteraviga jätkata.

Kui te otsustate alustada ravi tablettidega:

- Te peate võtma ühe 30 mg Apretude tableti üks kord ööpäevas ligikaudu ühe kuu jooksul.
- Esimene süste tuleb teha samal päeval, mil võtate oma viimase tableti, või mitte hiljem kui 3 päeva pärast seda.
- Pärast seda saate süste iga 2 kuu järel.

#### Süsteravi ajakava iga 2 kuu järel toimuva annustamise puhul

| Millal                                       | Milline ravim   |
|--|-----------------|
| Esimene ja teine süste ühekuulise vahega     | Apretude 600 mg |
| Alates kolmandast süstest iga kahe kuu järel | Apretude 600 mg |

#### Kui teile manustatakse liiga palju Apretude süstesuspensiooni

Ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, seega on ebatõenäoline, et saate liiga palju ravimit. Kui olete mures, öelge seda arstile või meditsiiniõele ja teid ravitakse nii nagu vaja.

#### Kui Apretude süste jääb vahele

**Võtke otsekohe ühendust oma arstiga**, et leppida kokku uue visiidi aeg.

Tähtis on osaleda kavandatud visiitidel, et saada süste ja vähendada HIV-ga nakatumise ohtu (vt lõik 2). Kui mõtlete ravi lõpetamisele Apretude'ga, pidage nõu oma arstiga.

Pidage nõu oma arstiga, kui arvate, et te ei saa tulla Apretude süstet saama tavapärasel ajal. Arst võib soovitada, et võtaksite selle asemel kabotegraviiri tablette senikaua, kui saate uuesti tulla Apretude süsteravi saama.

#### Ärge lõpetage Apretude süsteravi enne arstiga nõu pidamata

Jätkake Apretude süsteravi saamist senikaua, kui arst soovitab. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud. Kui te lõpetate ja teil on endiselt oht HIV-ga nakatuda, peab arst määrama teile mõne teise PrEP-i ravimi 2 kuu jooksul pärast viimast Apretude süstet.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### Allergilised reaktsioonid

Apretude sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (kaasa arvatud kabotegraviir) võivad põhjustada tõsist allergilist reaktsiooni, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsiooniks.

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- nahalööve;
- kõrge kehatemperatuur (*palavik*);
- energiapuudus (*jõuetus*);
- turse, mõnikord näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust;
- lihase- või liigesevalu.

→ **Otsige kohe arstiabi.** Teie arst võib otsustada, et teeb analüüsid maksa- ja neerutalitluse ning verepildi kontrollimiseks ning võib teile öelda, et lõpetaksite ravi Apretude'ga .

**Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõhulahtisus;
- süstekoha reaktsioonid:
  - väga sage: valu ja ebamugavustunne, kõvastumus (induratsioon) või tüki (sõlme) teke;
  - sage: punetus (erüteem), sügelus (kihelus), turse, kuumatunne, tuimus või verevalumi teke (mis võib hõlmata värvuse muutust või vere kogunemist naha alla);
  - aeg-ajalt: mädakogum (abstsess);
- kuumatunne (palavik);
- maksatalitluse muutused (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine), mida näitavad vereanalüüsid.

**Sagedad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- depressioon;
- ärevus;
- ebatavalised unenäod;
- unehäired (unetus);
- pearinglus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- kõhugaasid (kõhupuhitus);
- lööve;
- lihasevalu (müalgia);
- energiapuudus (jõuetus);
- üldine halb enesetunne.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- enesetapukatse;
- enesetapumõtted (eriti isikutel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme);
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus);
- nõgestõbi (urtikaaria);
- turse (angioödeem), mõnikord näo või suu turse, mis võib põhjustada hingamisraskust;
- uimasus (unisuus);
- kehakaalu tõus;
- pöörlemistunne süstimise ajal või pärast seda (vasovagaalsed reaktsioonid). See võib viia minestamiseni;
- maksakahjustus (hepatotoksilisus). Nähtudeks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus, isutus, sügelus, kõhupiirkonna hellus, hele väljaheide või ebatavaliselt tume uriin;
- bilirubiini (punaste vereliblede lagunemise toode) sisalduse suurenemine veres, mida näitavad vereanalüüsid.

## **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Apretude säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“ / „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Selle ravimi õige säilitamise eesti vastutab arst või meditsiiniõde.

Mitte lasta külmuda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Apretude sisaldab**

Toimeaine on kabotegraviir.

Üks 3 ml viaal sisaldab 600 mg kabotegraviiri.

Teised koostisosad on:

Mannitool (E421)

Polüsorbaat 20 (E432)

Makrogool (E1521)

Süstevesi

### **Kuidas Apretude välja näeb ja pakendi sisu**

Kabotegraviir on valge kuni heleroosa suspensioon alumiiniumümbrisega kinnitatud kummikorgi ja plastmassist eemaldatava kattega suletud pruunis klaasviaalis.

### **Müügiloa hoidja**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Holland

### **Tootja**

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIHVIV 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

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

# Apretude

**600 mg**

toimeainet prolongeeritult  
vabastav süstesuspensioon

## Kabotegraviir

Intramuskulaarne

Kasutusjuhend

**3 ml**



### Ülevaade

Igal visiidil peab tegema ühe süste; kabotegraviir 3 ml (600 mg).

Kabotegraviir on suspensioon, mida ei ole vaja lahjendada ega manustamiskõlblikuks muuta.

Kabotegraviir on ainult intramuskulaarseks manustamiseks. Seda tuleb manustada tuharapiirkonda.

**Märkus:** soovitatav on ventrogluteaalne piirkond.



### Säilitamise teave

• Säilitamistingimused on toodud pakendil.

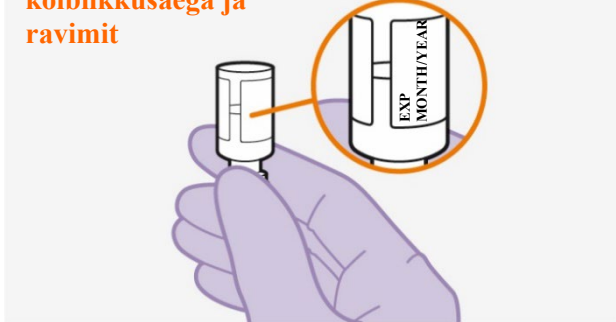
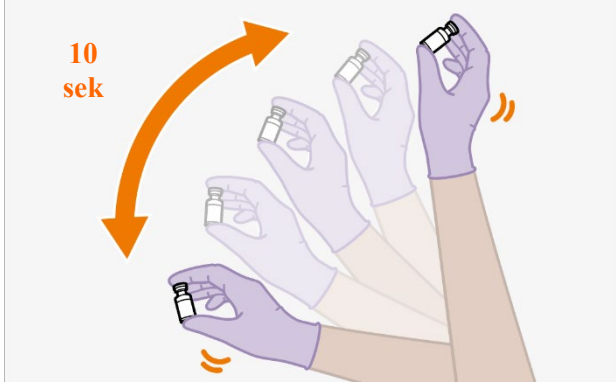


**Mitte** lasta külmuda.

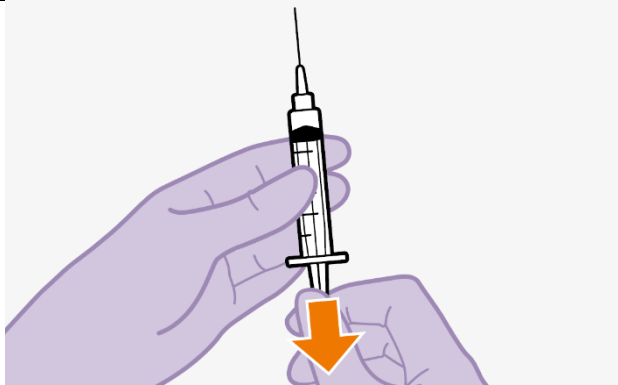
### Süstimiseks valmistumine

- 1 Luer-Lock süstal (5 ml)
- 1 Luer-Lock aspiratsiooninõel või aspiratsioonivahend (suspensiooni väljatõmbamiseks)



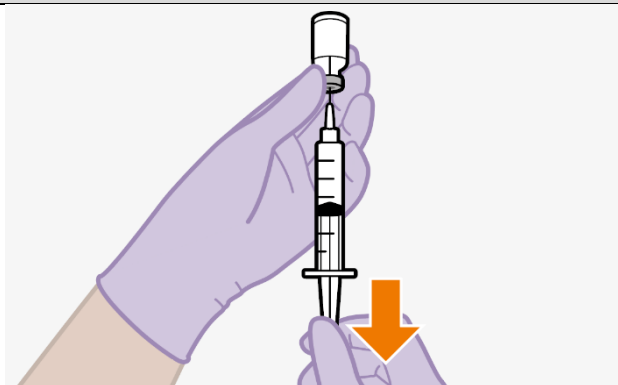
|  |   |
|--|---|
| <b>Süstimiseks</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 täiendav Luer-Lock nõel (võimalusel kasutage turvanõela) - 23G, 1,5''</li> </ul> <p>Hinnake patsiendi kehaehitust ja andke meditsiiniline hinnang, et valida sobiv süstenõela pikkus.</p> |   |
| <b>Lisaks vajate</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittesteriilsed kindad</li> <li>• 2 alkoholipadjakest</li> <li>• 1 marlitampoon</li> <li>• Sobiv teravate esemete mahuti</li> </ul>   |   |
| <b>Ettevalmistus</b>   |   |
| <b>1. Viaali vaatlus</b>   |   |
| <p><b>Kontrollige kõlblikkusaega ja ravimit</b></p>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollige kõlblikkusaega</li> </ul> <p><b>Ärge</b> kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaadeldge viaali. Kui märkate võõrosakesi, ärge ravimit kasutage.</li> </ul> <p><b>Märkus:</b> kabotegraviiri viaal on pruuni värvi klaasist.</p>  |
| <b>2. Loksutage tugevalt</b>   |   |
| <p><b>10 sek</b></p>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoidke viaalist kindlalt kinni ja loksutage tugevalt 10 sekundit, nagu näidatud.</li> <li>• Pöörake viaal ümber ja kontrollige suspensiooni välimust. See peab olema ühtlane. Kui suspensioon ei ole ühtlane, loksutage viaali uuesti.</li> <li>• Väikeste õhumullide esinemine on normaalne.</li> <li>• Eemaldage viaalilt kate.</li> <li>• Pühkige kummikork üle alkoholipadjakesega.</li> </ul> |
| <p><b>Ärge</b> laske millelgi pärast puhastamist vastu kummikorki puutuda.</p>   |   |

### 3. Valmistage ette süstal ja nõel



- Jätkake süstimiseks valmistumist vastavalt kohalikele juhistele.
- Näide: kinnitage aspiratsiooninõel süstla külge.
- Soovitatav on süstida viaali 1 ml õhku, mis võimaldab vajaliku ravimikoguse süstlasse tõmmata.

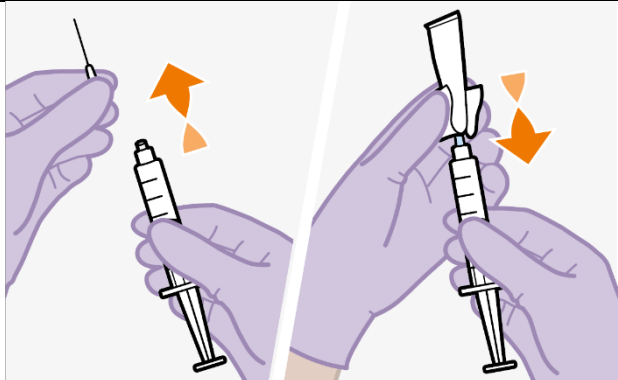
### 4. Tõmmake annus aeglaselt süstlasse



- Pöörake süstal ja viaal tagurpidi ning tõmmake aeglaselt süstlasse nii palju vedelikku kui võimalik. Seal võib olla rohkem vedelikku kui annuseks vajalik.

**Märkus:** kontrollige, kas suspensioon on ühtlaselt segunenud ja valget kuni heleroosat värvi.

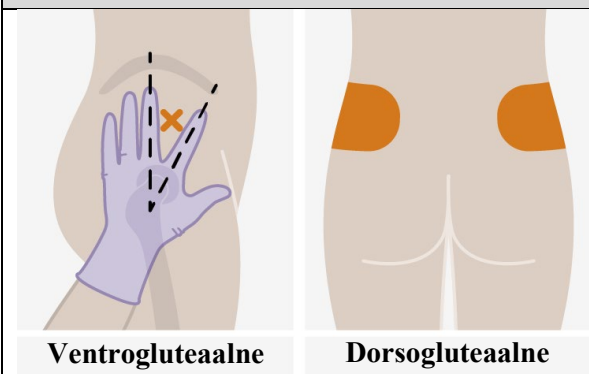
### 5. Kinnitage süstenõel



- Avage poolenisti nõela pakend, et nähtavale ilmuks nõela ühendusülili.
- Hoides süstalt püstasendis, keerake süstal kindlalt süstenõela külge.
- Kinnitage süstenõel.
- Eemaldage nõela pakend nõela ümbert.

## Süstimine

### 6. Valmistage ette süstekoht

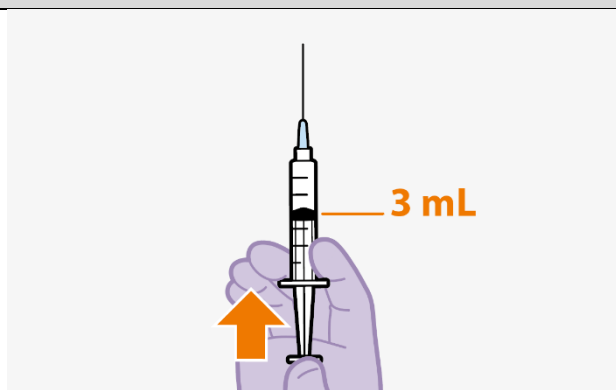


Ravimit tuleb süstida tuharalihasesse. Valige järgnevate seast sobiv süstekoht:

- ventrogluteaalne (soovitav);
- dorsogluteaalne (ülemine välimine neljandik).

**Märkus:** ainult tuharalihasesse süstimiseks.  
**Ärge** süstige veresoonde.

### 7. Eemaldage liigne vedelik



- Tõmmake ära süstenõela kate.
- Hoidke süstalt nõelaga ülespoole. Vajutage kolb 3 ml annuseni, et eemaldada süstlast liigne vedelik ja võimalikud õhumullid.

**Märkus:** puhastage süstekoht alkoholipadjakesega. Enne jätkamist laske nahal õhu käes kuivada.

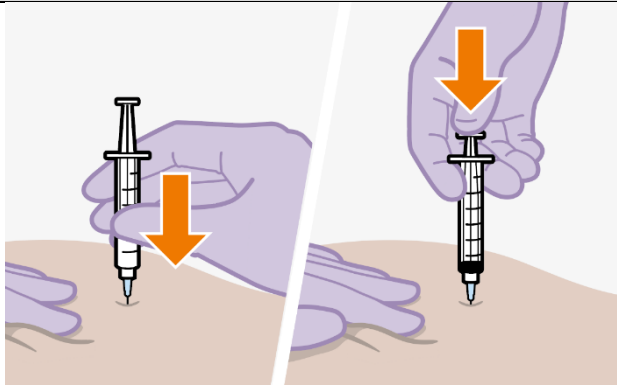
### 8. Venitage nahka



Kasutage vastavat süstetehnikat, et vähendada ravimi leket süstekohas.

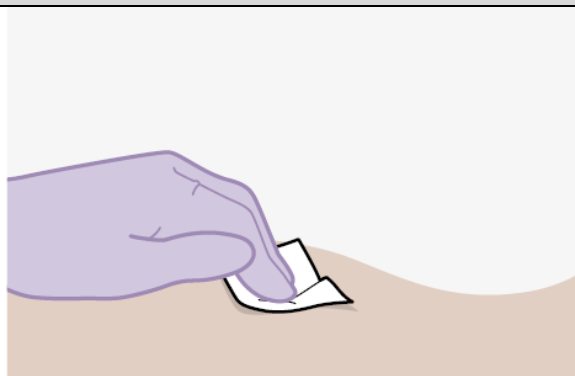
- Venitage süstekoha nahka, nihutades seda umbes 2,5 cm võrra.
- Süstimise ajal hoidke nahka selles asendis paigal.

## 9. Süstige annus



- Sisestage nõel kogu pikkuses või piisavalt sügavale, et see jõuaks lihaseni.
- Hoides nahka endiselt välja venitatuna, vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla.
- Veenduge, et süstal on tühi.
- Tõmmake nõel välja ja vabastage kohe nahk.

## 10. Hinnake süstekohta



- Vajutage süstekohale marlitampoon.
- Veritsuse korral võib kasutada väikest plaastrit.
- Hävitage kasutatud nõelad, süstal ja vial vastavalt kohalikele terviseohutusnõuetele.
- ▮ **Ärge** süstekohta masseerige.

## Küsimused ja vastused

### 1. Kui pakendit on hoitud külmkapis, siis kas on ohutu soojendada viaal toatemperatuurini kiiremini?

Te peate ootama vähemalt 15 minutit, enne kui olete valmis süstima, et ravim saaks soojeneda toatemperatuurini.

Kõige parem on lasta viaalil soojeneda toatemperatuurini loomulikul teel. Kuid te võite soojenemisaja kiirendamiseks kasutada oma käte soojust, kuid veenduge, et viaali temperatuur ei ületa 30 °C.

Ärge kasutage ühtegi teist soojendamisviisi.

### 2. Kui kauaks võib ravim jääda süstlasse?

Kõige parem on süstida (toatemperatuuril) ravim niipea kui võimalik pärast selle süstlasse tõmbamist. Kuid ravim võib olla süstlas kuni 2 tundi enne süstimist.

Kui ravim jääb süstlasse kauemaks kui 2 tunniks, tuleb täidetud süstal ja nõel minema visata.

### 3. Miks on vaja viaali süstida õhku?

1 ml õhu süstimine viaali teeb lihtsamaks annuse süstlasse tõmbamise.

Ilma õhuta võib osa vedelikku tahtmatult viaali tagasi voolata ja süstlasse jääb ettenähtust vähem ravimit.

### 4. Miks soovitatakse ravimit manustada ventrogluteaalsesse piirkonda?

Ventrogluteaalset manustamist keskmisesse tuharalihasesse soovitatakse sellepärast, et see jääb eemale suurtest närvidest ja veresoontest. Lubatud on ka dorsogluteaalne manustamine suurde tuharalihasesse, kui tervishoiutöötaja seda eelistab. Ravimi süstimiseks ei tohi kasutada ühtegi teist piirkonda.

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Apretude 30 mg õhukese polümeerikatttega tabletid kabotegraviir

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Apretude ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Apretude võtmist
3. Kuidas Apretude võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Apretude säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Apretude ja milleks seda kasutatakse

Apretude sisaldab toimeainet kabotegraviiri. Kabotegraviir kuulub integraasi inhibiitoriteks (INId) nimetatavate retroviirusvastaste ravimite rühma.

Apretude kasutatakse HIV-1 nakkuse ennetamiseks täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel on suurem oht nakatuda. Seda nimetatakse **kokkupuute-eelseks profülaktikaks (pre-exposure prophylaxis, PrEP)** (vt lõik 2). Seda tuleb kasutada koos turvalisema seksi harrastamise, näiteks kondoomi kasutamisega.

Teie arst võib soovitada, et võtaksite Apretude tablette enne, kui teile manustatakse esmakordselt Apretude süstesuspensiooni (seda nimetatakse *suukaudseks sissejuhatavaks* perioodiks, vt lõik 3).

Kui te saate Apretude süsteravi, kuid te ei saa tulla süstet saama, võib teie arst soovitada, et võtaksite selle asemel Apretude tablette senikaua, kui saate uuesti tulla süsteravi saama (vt lõik 3).

#### 2. Mida on vaja teada enne Apretude võtmist

##### Apretude ei tohi kasutada

- kui olete kabotegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui te olete **HIV-positiivne** või te ei tea, kas olete HIV-positiivne. Apretude aitab HIV-ga nakatumise riski vähendada ainult enne nakatumist. Veendumaks, et olete HIV-negatiivne, **peate laskma ennast** enne Apretude võtmist **testida**.
- kui te **võtate mõnda järgmistest ravimitest**:
  - *karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal* (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krambihooegade vältimiseks).
  - *rifampitsiin* või *rifapentiin* (ravimid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks).

Need ravimid vähendavad Apretude toimet, vähendades Apretude sisaldust veres.

- ➔ Kui arvate, et mida eespool loetletust kehtib teie kohta või te ei ole kindel, **pidage nõu oma arstiga.**

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Üksnes Apretude võtmine ei pruugi HIV-ga nakatumist ära hoida.

HIV-nakkus levib seksuaalkontakti kaudu HIV-positiivse isikuga või nakatunud vere ülekandel. Kuigi Apretude vähendab nakatumise riski, võite te selle ravimi võtmise ajal siiski HIV-ga nakatuda.

Rakendada tuleb ka teisi meetmeid HIV-ga nakatumise vähendamiseks:

- **laske ennast testida** teiste sugulisel teel levivate nakkuste suhtes, kui arst seda soovib. Need nakkused lihtsustavad ka HIV-ga nakatumist.
- oraalset või penetratiivset vahekorra ajal **kasutage kondoomi.**
- ärge jagage ega kasutage korduvalt nõelu või muid süste- või manustamisvahendeid.
- ärge jagage isiklikke esemeid, millel võib olla verd või kehavedelikke (nt žiletid või hambaharjad).

Arutage oma arstiga täiendavaid ettevaatusabinõusid, mida on vaja kasutada, et veelgi vähendada HIV-ga nakatumise ohtu.

Vähendage HIV-ga nakatumise ohtu:

Kui te nakatute HIV-ga, on oht resistentsuse tekkeks selle ravimi suhtes. See tähendab, et ravim ei hoia ära HIV-ga nakatumist. Selle riski vähendamiseks või HIV-ga nakatumise vältimiseks on tähtis:

- **võtta Apretude tablette iga päev**, et vähendada nakatumisriski, mitte ainult siis, kui arvate, et teil on olnud oht HIV-ga nakatuda. Ärge jätke ühtegi Apretude annust võtmata ega lõpetage nende võtmist. Annuse vahelejäämisel võib suureneda HIV-ga nakatumise oht.
- **lasta ennast HIV suhtes testida**, kui arst seda ütleb. Teid tuleb regulaarselt testida, veendumaks, et püsivate Apretude võtmise ajal HIV-1 negatiivne.
- **öelda otsekohe oma arstile**, kui arvate, et võite olla nakatunud HIV-ga (teil võib tekkida gripisarnane haigus). Arst võib soovida teha rohkem teste veendumaks, et olete endiselt HIV-negatiivne.

### Maksaprobleemid

Teavitage oma arsti sellest, kui teil on probleeme maksaga. Te võite vajada hoolikamat jälgimist. (*Vt ka „Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed“ lõigus 4.*)

### Noorukid

Enne Apretude'i saamist ja selle ajal arutab arst teiega vaimse tervise teemal. Andke oma arstile teada, kui teil esineb vaimse tervise probleeme. Te võite vajada hoolikamat jälgimist (*vt ka lõik 4*).

### Allergiline reaktsioon

Apretude sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (kaasa arvatud kabotegraviir) võivad põhjustada tõsist allergilist reaktsiooni, mida nimetatakse *ülitundlikkusreaktsiooniks*. Te peate teadma olulisi nähte ja sümptomeid, millele Apretude saamise ajal tähelepanu pöörata.

- ➔ **Lugege teavet** käesoleva infolehe lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

## Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel või noorukitel vanuses alla 12 aastat või kehakaaluga alla 35 kg, sest seda ei ole nendel isikutel uuritud.

## Muud ravimid ja Apretude

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas teisi ravimeid, mida saab osta ilma retseptita.

Mõned ravimid võivad mõjutada Apretude toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Ka Apretude võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet.

**Apretude ei tohi manustada** koos teatud teiste ravimitega, mis võivad mõjutada selle toimet (vt „Apretude ei tohi kasutada“ lõigus 2). Nendeks on:

- *karbamasepiin, okskarbasetiin, fenobarbitaal või fenütoiin* (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krambihooegade vältimiseks).
- *rifampitsiin või rifapentiin* (ravimid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks).

**Öelge oma arstile**, kui te võtate:

- **antatsiide** (ravimid, mida kasutatakse seedehäirete ja kõrvetiste raviks). Antatsiidid võivad takistada Apretude tablettide imendumist teie kehas. **Ärge võtke neid ravimeid** 2 tunni jooksul enne või vähemalt 4 tunni jooksul pärast Apretude võtmist.
- ➔ **Öelge oma arstile või apteekrile**, kui te võtate neid ravimeid. Arst võib otsustada, et vajate täiendavat kontrolli.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

### Rasedus

Apretude ei soovitata kasutada raseduse ajal. Apretude toime rasedusele on teadmata. Pidage nõu oma arstiga, kui te võite rasestuda, kavatsete rasestuda või jääte rasedaks. Enne ravi alustamist/jätkamist Apretude'ga kaalub arst teile oodatavat kasu ja riski teie lapsele.

### Imetamine

**Ei ole teada**, kas Apretude koostisosad võivad erituda rinnapiima.

Kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha, pidage nõu oma arstiga. Arst kaalub imetamisega seotud kasu ja riske teile ja teie lapsele.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Apretude võib põhjustada pearinglust ja sellel võib olla ka teisi tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

➔ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

## Apretude sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## Apretude sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.



### 3. Kuidas Apretude võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne Apretude võtmist tehtud **HIV test peab andma negatiivse vastuse.**

Apretude süsteravi alustades võite teie ja teie arst otsustada, et võtate kõigepealt kabotegraviiri tablette suukaudse sissejuhatava perioodi jooksul.

See võimaldab teie arstil hinnata, kas on sobiv süsteraviga jätkata.

Kui te otsustate alustada ravi tablettidega suukaudse sissejuhatava perioodi jooksul:

- Te peate võtma ühe 30 mg Apretude tableti üks kord ööpäevas ligikaudu ühe kuu jooksul.
- **Pärast tablettide võtmist ühe kuu jooksul** peate esimese süste saama samal päeval, mil võtate oma viimase tableti, või mitte hiljem kui 3 päeva pärast seda.
- Pärast seda saate süste iga 2 kuu järel.

#### Suukaudse sissejuhatava ravi ajakava

| Millal          | Milline ravim  |
|-----------------|--|
| 1. kuu          | 30 mg Apretude tablett üks kord ööpäevas             |
| 2. ja 3. kuul   | 600 mg Apretude süstesuspensiooni kuus               |
| Alates 5. kuust | 600 mg Apretude süstesuspensiooni iga kahe kuu järel |

Kui te ei saa tulla Apretude süstet saama, võib arst soovitada, et võtaksite selle asemel Apretude tablette senikaua, kui saate uuesti tulla süsteravi saama.

#### Kuidas tablette võtta

Apretude tabletid tuleb neelata koos väikese koguse veega. Neid võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge võtke antatsiide (ravimid, mida kasutatakse seedehäirete ja kõrvetiste raviks) 2 tunni jooksul enne või vähemalt 4 tundi pärast Apretude tableti võtmist, sest see võib takistada ravimi imendumist teie kehas ja vähendada ravimi toimet.

#### Kui te võtate Apretude rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Apretude tablette, **võtke nõu küsimiseks ühendust oma arsti või apteekriga** ning te saate vajadusel ravi. Võimalusel näidake neile Apretude tablettide pudelit.

#### Kui te unustate Apretude võtta

Kui te märkate seda 12 tunni jooksul pärast ettenähtud kellaaega, võtke unustatud tablett sisse niipea kui võimalik. Kui te märkate seda rohkem kui 12 tundi pärast ettenähtud kellaaega, siis jätke see annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

**Ärge võtke kahekordset annust**, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate 4 tunni jooksul pärast Apretude võtmist, võtke sisse uus tablett. Kui te oksendate rohkem kui 4 tundi pärast Apretude võtmist, ei ole vaja võtta uut tabletti enne järgmise ettenähtud annuse manustamisega.

## Ärge lõpetage Apretude võtmist ilma arsti soovituseta

Võtke Apretude senikaua, kui arst soovitab. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### Allergilised reaktsioonid

Apretude sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (kaasa arvatud kabotegraviir) võivad põhjustada tõsist allergilist reaktsiooni, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsiooniks.

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- nahalööve;
- kõrge kehatemperatuur (*palavik*);
- energiapuudus (*jõuetus*);
- turse, mõnikord näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust;
- lihase- või liigesevalu.

→ **Otsige kohe arstiabi.** Teie arst võib otsustada, et teeb analüüsid maksa- ja neerutalitluse ning verepildi kontrollimiseks ning võib teile öelda, et lõpetaksite Apretude võtmise.

### Väga sagedad kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõhulahtisus;
- kuumatunne (*palavik*);
- maksatalitluse muutused (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine), mida näitavad vereanalüüsid.

### Sagedad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- depressioon;
- ärevus;
- ebatavalised unenäod;
- unehäired (*unetus*);
- pearinglus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- kõhugaasid (*kõhupuhitus*);
- lööve;
- lihasevalu (*müalgia*);
- energiapuudus (*jõuetus*);
- üldine halb enesetunne.

### Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- enesetapukatse ja enesetapumõtted (eriti isikutel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme);
- allergiline reaktsioon (*ülitundlikkus*);
- nõgestõbi (*urtikaaria*);

- turse (angioödeem), mõnikord näo või suu turse, mis võib põhjustada hingamisraskust;
- uimasus (unisuus);
- kehakaalu tõus;
- maksakahjustus (hepatotoksilisus). Nähtudeks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus, isutus, sügelus, kõhupiirkonna hellus, hele väljaheide või ebatavaliselt tume uriin;
- bilirubiini (punaste vereliblede lagunemise toode) sisalduse suurenemine veres, mida näitavad vereanalüüsid.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Apretude säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“ / „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Apretude sisaldab**

Toimeaine on kabotegraviir. Üks tablett sisaldab 30 mg kabotegraviiri.

Teised koostisosad on:

#### Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Hüpromelloos (E464)  
Naatriumtärklisglükolaat  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (E1521)

### **Kuidas Apretude välja näeb ja pakendi sisu**

Apretude õhukese polümeerikattega tabletid on valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „SV CTV“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on lastekindla korgiga suletud pudelites.

Igas pudelis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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@viiivhealthcare.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

**Polska**

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

**France**

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

**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

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.vi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.