

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apretude 600 mg injektioneste, depotsuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 600 mg kabotegraviiria 3 ml:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, depotsuspensio.

Valkoinen tai hennon vaaleanpunainen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Apretude on tarkoitettu turvaseksikäytäntöihin yhdistettynä altistusta edeltäväksi estohoidoksi (pre-exposure prophylaxis, PrEP, prep-hoito) sukupuoliteitse saatavan HIV-1-tartunnan riskin pienentämiseen suuren riskin aikuisille ja nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Apretude-hoitoa saa määrätä HIV-infektion prep-hoitoon perehtynyt lääkäri.

Jokaisen injektion antaa terveydenhuollon ammattilainen.

HIV-1-tartunta on suljettava pois ennen kabotegraviirihoidon aloitusta ja ennen jokaista kabotegraviiri-injektiota (ks. kohta 4.3). Sekä yhdistetyn antigeeni-vasta-ainetestin että HIV-RNA:han perustuvan testin on oltava negatiiviset. Lääkkeen määräävää lääkäriä kehoitetaan määräämään molemmat testit, vaikka HIV-RNA:han perustuvan testin tulos saataisiin vasta kabotegraviiri-injektion antamisen jälkeen. Jos molempien testien tekeminen ei ole mahdollista, testaus on tehtävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Valmistetta käyttävien henkilöiden valinta on tehtävä huolellisesti ennen Apretude-valmisteen käytön aloitusta, koska henkilöiden on sitouduttava vaadittuun antoaikatauluun ja heille on painotettava antokäyntiaikataulun noudattamisen tärkeyttä HIV-1-tartunnan riskin pienentämiseksi.

Hoitava lääkäri ja valmistetta käyttävä henkilö voivat päättää kabotegraviiritablettien käytöstä perorallisena aloitushoitona ennen Apretude-injektion aloitusta siedettävyyden arvioimiseksi tai hoidon aloituksesta suoraan Apretude-injektioilla (ks. antosuositukset taulukosta 1 ja taulukosta 2).

Annostus

Perorallinen aloitushoito

Suun kautta otettavan Apretude-tabletin valmisteyhteenvedossa on ohje peroralliseen aloitushoitoon.

Injektio

Aloitusinjektiot

Suosittelun aloitusannos on yksi 600 mg:n injektio lihakseen. Käytettäessä peroraalista aloitushoitoa ensimmäinen injektio annetaan viimeisen suun kautta otettavan annoksen ottopäivänä tai kolmen vuorokauden kuluessa siitä.

Kuukauden kuluttua annetaan toinen 600 mg:n injektio lihakseen. Toinen 600 mg:n aloitusinjektio voidaan antaa aikaisintaan 7 vuorokautta ennen aikataulun mukaista antopäivää tai viimeistään 7 vuorokautta sen jälkeen.

Jatkoinjektiot – 2 kuukauden välein

Toisen aloitusinjektion jälkeen jatkoinjektioiden suositeltu annos aikuisille on yksi 600 mg:n injektio lihakseen 2 kuukauden välein. Injektiot voidaan antaa aikaisintaan 7 vuorokautta ennen aikataulun mukaista antopäivää tai viimeistään 7 vuorokautta sen jälkeen.

Taulukko 1 Suositeltu antoaikataulu lihakseen annettaessa

	Aloitusinjektiot (kuukauden välein)	Jatkoinjektiot (2 kuukauden välein)
Lääkevalmiste	Aloitettaessa suoraan injektioilla: kuukaudet 1 ja 2 tai Perorallisen aloitushoidon jälkeen: kuukaudet 2 ja 3	2 kuukauden kuluttua jälkimmäisestä aloitusinjektiosta ja sen jälkeen 2 kuukauden välein
Kabotegraviiri	600 mg	600 mg

Unohtuneet annokset

Jos sovittu injektioikänti jää väliin, tilanne on arvioitava uudelleen. Näin varmistetaan, että prep-hoidon aloittaminen uudelleen on asianmukaista.

Jos yli 7 vuorokauden viivästymistä suunnitellusta injektioaikataulusta ei voida välttää, annos lasketaan unohtuneeksi annokseksi, joka voidaan korvata käyttämällä enintään kahden kuukauden ajan kerran vuorokaudessa otettavia 30 mg:n kabotegraviiritabletteja. Perorallisen hoidon ensimmäinen kabotegraviiriannos (tai vaihtoehtoinen perorallinen PrEP- hoito) otetaan noin kahden kuukauden (+/- 7 vuorokauden) kuluttua viimeisestä kabotegraviiri-injektiosta. Jos perorallisen prep-hoidon kesto on yli 2 kuukautta, suositellaan vaihtoehtoista prep-hoitoa perorallisen kabotegraviirin tilalle.

Injektiohoito aloitetaan uudelleen perorallisen kabotegraviirihoidon päättymispäivänä tai 3 vuorokauden kuluessa siitä taulukon 2 suositusten mukaisesti.

Taulukko 2 Injektion antosuositukset unohtuneiden injektioiden tai injektiota korvaavan peroraalisen kabotegraviiri prep-hoidon jälkeen

Unohtuneet annokset	
Aika viimeisestä injektiosta	Suositus
Jos toinen injektio on unohtunut ja ensimmäisestä injektiosta kulunut aika on:	
≤ 2 kk	Annetaan yksi 600 mg:n injektio mahdollisimman pian. Tämän jälkeen injektiot annetaan 2 kuukauden välein.
> 2 kk	Hoito aloitetaan uudelleen yhdellä 600 mg:n aloitusinjektiolla, minkä jälkeen annetaan toinen 600 mg:n aloitusinjektio yhden kuukauden kuluttua. Tämän jälkeen injektiot annetaan 2 kuukauden välein.
Jos kolmas tai myöhempi injektio on unohtunut ja edellisestä injektiosta kulunut aika on:	
≤ 3 kk	Annetaan yksi 600 mg:n injektio mahdollisimman pian. Tämän jälkeen injektiot annetaan 2 kuukauden välein.
> 3 kk	Hoito aloitetaan uudelleen yhdellä 600 mg:n aloitusinjektiolla, minkä jälkeen annetaan toinen 600 mg:n aloitusinjektio yhden kuukauden kuluttua. Tämän jälkeen injektiot annetaan 2 kuukauden välein.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä. Kabotegraviirin käytöstä 65 vuotta täyttäneillä henkilöillä on niukasti tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (Child–Pugh-luokka A tai B). Kabotegraviiria ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2). Kabotegraviiria on käytettävä varoen henkilöille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievän (kreatiniinipuhdistuma $\geq 60 - < 90$ ml/min), keskivaikean (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 60$ ml/min) tai vaikean (kreatiniinipuhdistuma $\geq 15 - < 30$ ml/min eikä dialyysihoitoa) munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2). Kabotegraviiria ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat munuaiskorvaushoitoa. Kabotegraviiri sitoutuu yli 99-prosenttisesti proteiineihin, joten dialyysi ei oletettavasti vaikuta kabotegraviirialtistukseen. Kabotegraviiria on käytettävä varoen henkilöille, jotka saavat munuaiskorvaushoitoa.

Pediatriset potilaat

Kabotegraviirin turvallisuutta ja tehoa alle 35 kg painavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Lihakseen. Injektiot on annettava ventrogluteaalisesti (suositeltava antotapa, koska injektio kohta ei ole lähellä merkittäviä hermoja tai verisuonia) tai dorsogluteaalisesti.

On varottava, ettei injektio osu vahingossa verisuoneen.

Kun suspensio on vedetty ruiskuun, injektio on annettava mahdollisimman pian. Suspensiota voidaan pitää ruiskussa enintään 2 tunnin ajan. Jos lääkevalmiste jää ruiskuun yli kahden tunnin ajaksi, täytetty ruisku ja neula on hävitettävä.

Apretude-injektioita annettaessa terveydenhuollon ammattilaisen on otettava huomioon saajan painoindeksi ja varmistettava, että neula on riittävän pitkä yltääkseen pakaralihakseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

HIV-1-status positiivinen tai ei tiedossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rifampisiinin, rifapentiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kokonaisvaltainen HIV-1-infektion ehkäisystrategia

Apretude ei välttämättä ole aina tehokas HIV-1-tartunnan ehkäisyssä (ks. kohta 5.1). Merkittävään antiviraaliseen aktiivisuuteen liittyvä kabotegraviiripitoisuus ($> 4 \times \text{PA-IC}_{90}$ -arvo [Protein-Adjusted Inhibitory Concentration], ks. kohta 5.2) saavutetaan muutaman tunnin kuluessa perorallisen aloitushoidon aloittamisesta ja 7 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä injektioista (jos ei käytetä perorallista aloitushoitoa), minkä jälkeen pitoisuus säilyy tällä tasolla. Tarkkaa aikaa HIV-1:n prep-hoitona käytettävän Apretude-valmisteen käytön aloituksesta maksimaalisen suojan kehittymiseen HIV-1-infektiota vastaan ei tiedetä.

Apretude-valmistetta käytetään prep-hoitona osana kokonaisvaltaista HIV-1-infektioiden ehkäisystrategiaa, johon sisältyvät myös muut HIV-1-infektion ehkäisymenetelmät (esim. tunnettu HIV-1-status, muiden seksiteitse tarttuvien tautien säännöllinen testaus, kondomin käyttö).

Apretude-valmistetta saa käyttää HIV-1-tartunnan riskin pienentämiseen vain sellaisilla henkilöillä, joiden on varmistettu olevan HIV-negatiivisia (ks. kohta 4.3). HIV-negatiivisuus on varmistettava ennen jokaista Apretude-injektiota. Sekä yhdistetyn antigeeni-vasta-ainetestin että HIV-RNA:han perustuvan testin on oltava negatiiviset. Lääkkeen määräävää lääkärää kehoitetaan määräämään molemmat testit, vaikka HIV-RNA:han perustuvan testin tulos saataisiin vasta kabotegraviiri-injektion antamisen jälkeen. Jos molempien testien tekeminen ei ole mahdollista, testaus on tehtävä Apretude-hoidon aikana paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Jos havaitaan akuutin virusinfektion kliinisiä oireita ja jos epäillään hiljattain (< 1 kk:n aikana) tapahtunutta HIV-1-altistusta, HIV-1-status on varmistettava uudelleen.

Mahdollinen resistenssiriski

Kabotegraviirille voi kehittyä resistenssi, jos henkilö saa HIV-1-tartunnan ennen Apretude-valmisteen käyttöä, käytön aikana tai käytön lopettamisen jälkeen (ks. Apretude-injektion pitkävaikutteisuus).

Riskin minimoimiseksi on olennaisen tärkeää, että HIV-1-negatiivisuus varmistetaan ennen jokaista Apretude-injektiota. Sekä yhdistetyn antigeeni-vasta-ainetestin että HIV-RNA:han perustuvan testin on oltava negatiiviset. Lääkkeen määräävää lääkärää kehoitetaan määräämään molemmat testit, vaikka HIV-RNA:han perustuvan testin tulos saataisiin vasta kabotegraviiri-injektion antamisen jälkeen. Jos molempien testien tekeminen ei ole mahdollista, testaus on tehtävä paikallisten ohjeiden mukaisesti. Henkilöille, joilla diagnosoidaan HIV-1, on välittömästi aloitettava retroviruslääkehoito (ART).

Apretude ei yksinään riitä HIV-1:n hoidoksi, ja resistenttejä HIV-1-mutaatioita on todettu henkilöillä, joiden HIV-1-infektiota ei ole havaittu ja jotka ovat käyttäneet vain Apretude-hoitoa.

Hoitoon sitoutumisen merkitys

Valmistetta käyttäville henkilöille on säännöllisesti korostettava hoitoaikatauluun sitoutumisen tärkeyttä peroraalisen aloitushoidon ja injektiohoidon aikana HIV-1-tartuntariskin ja resistenssin mahdollisen kehittymisen riskin pienentämiseksi.

Apretude-injektionesteen pitkävaikutteisuus

Kabotegraviiria voi jäädä jäännöspitoisuuksina systeemiseen verenkiertoon pitkäksi aikaa (jopa yli 12 kuukaudeksi). Siksi Apretude-injektion jälkeinen lääkeaineen pitkäaikainen vapautuminen on huomioitava, kun valmisteen käyttö lopetetaan ja muita lyhytvaikutteisia prep-valmisteita käytetään, niin pitkään kuin tai aina kun HIV-tartuntariski on olemassa Apretude-valmisteen käytön lopettamista seuraavina kuukausina (ks. kohta 5.2).

Terveystieteiden ammattilaisten on keskusteltava Apretude-valmisteen käytön hyödyistä ja riskeistä sellaisten henkilöiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi tai ovat raskaana (ks. kohta 4.6).

Vaikeat ihoon liittyvät haittavaikutukset (SCAR)

Vaikeita ihon haittavaikutuksia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, on raportoitu hyvin harvoin kabotegraviirihoitoon yhteydessä.

Lääkkeen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista, ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, kabotegraviirihoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoisia PrEP-hoitoa tulee harkita (tarpeen mukaan). Jos potilaalle on kehittynyt kabotegraviiriin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten SJS tai TEN, kabotegraviirihoitoa ei saa enää aloittaa uudelleen missään vaiheessa.

Yliherkkyysoireet

Integraasineestäjien estäjien, myös kabotegraviiriin, käytön yhteydessä on ilmoitettu yliherkkyysoireita. Reaktioiden tyypipiirteitä olivat ihottuma, yleisoireet ja joskus elintoimintojen häiriö, mukaan lukien maksavaurio. Apretuden ja muiden epäilyksenalaisten lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava heti, jos havaitaan yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita (näitä voivat olla esimerkiksi vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuume, yleinen huonovointisuus, väsymys, lihas- tai nivelsärky, rakkulat, suun leesiot, sidekalvotulehdus, kasvojen turvotus, maksatulehdus, eosinofilia tai angioedeema). Kliinistä tilaa ja maksan aminotransferaasiarvoja on seurattava, ja asianmukainen hoito on aloitettava (ks. kohdat 4.2, Apretude-injektionesteen pitkävaikutteisuus ja 4.8).

Maksatoksisuus

Maksatoksisuutta on ilmoitettu pienellä joukolla kabotegraviirihoitoa saaneita henkilöitä. Joillakin heistä oli entuudestaan tiedossa oleva maksasairaus (ks. kohta 4.8). Kabotegraviiriin perorallista aloitushoitoa käytettiin kliinisissä tutkimuksissa avuksi tunnistamaan ne henkilöt, joilla saattaa olla maksatoksisuusriski.

Kliinistä seurantaa ja laboratorioseurantaa suositellaan, ja Apretude-valmisteen käyttö on lopetettava, jos maksatoksisuus vahvistetaan. Potilasta hoidetaan kliinisen tarpeen mukaan (ks. Apretude-injektion pitkävaikutteisuus).

Nuoret

Kabotegraviiriin käytön yhteydessä on ilmoitettu itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä erityisesti henkilöillä, joilla on ennestään psykiatrisia sairauksia (ks. kohta 4.8). Vaikka kliinisissä tutkimuksissa ei osoitettu psykiatristen sairauksien ilmaantuvuuden suurenemista nuorilla verrattuna aikuisiin, nuoren haavoittuvuuden vuoksi nuorten henkilöiden kanssa on keskusteltava ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti Apretude-hoidon aikana ja heitä on hoidettava kliinisen tarpeen mukaan.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos Apretude-injektionestettä määrätään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää Apretude-altistusta (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kabotegraviiriin farmakokinetiikkaan

Kabotegraviiri metaboloituu ensisijaisesti uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 -entsyymien (UGT1A1) kautta ja vähemmässä määrin UGT1A9:n välityksellä. UGT1A1- tai UGT1A9-toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden odotetaan pienentävän plasman kabotegraviiripitoisuuksia, mikä johtaa tehottomuuteen (ks. kohta 4.3 ja taulukko 3 jäljempänä). Hitailla UGT1A1-metaboloijilla, joilla UGT1A1:n kliininen esto on suurimmillaan, suun kautta otetun kabotegraviiriin AUC-, C_{max} - ja C_{tau} -arvojen keskiarvot suurenevät enintään 1,5-kertaisiksi. Apretude-annoksen muuttaminen ei ole suositeltavaa UGT1A1:n estäjiä käytettäessä.

Kabotegraviiri on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Kabotegraviiriin suuren läpäisevyyden vuoksi sen imeytymisen ei kuitenkaan oleteta muuttuvan, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa.

Kabotegraviiriin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vivo kabotegraviiri ei vaikuttanut midatsolaamiin, joka on sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) koesubstraatti. *In vitro* kabotegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa.

In vitro kabotegraviiri esti orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1) toimintaa ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) ja OAT3:n toimintaa ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Varovaisuus onkin tarpeen, jos samanaikaisesti annetaan OAT1/3-proteiinien substraattilääkevalmisteita, joiden terapeuttinen leveys on kapea (esim. metotreksaattia).

In vitro -tietojen ja kliinisen lääkeaineinteraktioprofiilin perusteella kabotegraviiriin ei oleteta vaikuttavan muiden retroviruslääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Tällaisia lääkevalmisteita ovat mm. proteaasinestäjät, nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, integraasinestäjät, soluunpääsyn estäjät ja ibalitsumabi.

Kabotegraviiri-injektionestettä koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Taulukossa 3 esitettävät lääkeyhteisvaikutustiedot perustuvat perorallisella kabotegraviirilla toteutettuihin tutkimuksiin (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ” C_{max} ”, pitoisuus annosvälin lopussa ” C_{τ} ”).

Taulukko 3 Yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>HIV-1-virusta torjuvat viruslääkevalmisteet</i>		
Ei-nukleosidi- rakenteinen käänteis- kopioijaentsyymin estäjä (NNRTI): Etraviriini	Kabotegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Etraviriini ei muuttanut merkitsevästi plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Apretude-annosta ei tarvitse muuttaa, kun injektiohoito aloitetaan etraviriinin käytön jälkeen.
Ei-nukleosidi- rakenteinen käänteis- kopioijaentsyymin estäjä (NNRTI): Rilpiviriini	Kabotegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Rilpiviriini ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpiviriini ja kabotegraviiri eivät muuttaneet merkitsevästi toistensa pitoisuuksia plasmassa. Apretuden tai rilpiviriinin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmisteita annetaan yhtä aikaa.
<i>Epilepsialääkkeet</i>		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali	Kabotegraviiri ↓	Metabolian induktorit voivat pienentää plasman kabotegraviiripitoisuuksia merkitsevästi. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>Mykobakteerilääkkeet</i>		
Rifampisiini	Kabotegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampisiini pienensi plasman kabotegraviiripitoisuuksia merkitsevästi, mikä johtaa todennäköisesti hoitovaikutuksen menettämiseen. Apretuden ja rifampisiinin samanaikaista antoa koskevia annossuosituksia ei ole laadittu, ja Apretuden ja rifampisiinin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifapentiini	Kabotegraviiri ↓	Rifapentiini voi pienentää plasman kabotegraviiripitoisuuksia merkitsevästi. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	Kabotegraviiri ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Kun rifabutiini aloitetaan ennen ensimmäistä kabotegraviirin aloitusinjektiota tai samanaikaisesti sen kanssa, suositeltava kabotegraviirin antoaikataulu on yksi 600 mg:n injektio ja kaksi viikkoa sen jälkeen toinen 600 mg:n aloitusinjektio, jonka jälkeen injektio kerran kuukaudessa rifabutiinin käytön ajan. Kun rifabutiini aloitetaan samanaikaisesti toisen aloitusinjektion kanssa tai sen jälkeen, suositeltava kabotegraviirin antoaikataulu on 600 mg kerran kuukaudessa rifabutiinin käytön ajan. Rifabutiinin käytön lopettamisen jälkeen kabotegraviirin suositeltava antoaikataulu on 600 mg kahden kuukauden välein.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>Ehkäisytabletit</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja levonorgestreeli (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegraviiri ei muuttanut plasman etinyyliestradioli- eikä levonorgestreelipitoisuuksia kliinisesti merkitsevästi. Ehkäisytablettien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä annetaan yhtäaikaa Apretuden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava kabotegraviiri-injektion pitkävaikutteisuudesta. Jos nainen suunnittelee raskautta, hänen kanssaan on keskusteltava prep-hoitona käytettävän Apretude-hoidon aloitukseen/jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä (ks. kohta 4.4).

Raskaus

On vain vähän tietoja kabotegraviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Kabotegraviirin vaikutusta raskauteen ei tunneta.

Kabotegraviiri ei ollut teratogeeninen, kun sitä tutkittiin tiineillä rotilla ja kaniineilla, mutta terapeutista annosta suuremmilla altistuksilla todettiin lisääntymistoksisuutta eläimillä (ks. kohta 5.3). Ilmiön merkitystä ihmisen raskaudelle ei tunneta.

Apretude-injektionesteiden käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei hoidon odotettu hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

Kabotegraviiria on todettu systeemisessä verenkierrossa jopa 12 kuukauden ajan injektion jälkeen tai tätä pidempään, joten sikiön mahdollinen altistuminen raskauden aikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

Imetys

Eläinkoetietojen perusteella kabotegraviirin oletetaan erittyvän ihmisen rintamaitoon, mutta asiaa ei ole vahvistettu ihmisellä. Kabotegraviiria voi esiintyä ihmisen rintamaidossa jopa 12 kuukauden ajan viimeisen Apretude-injektion jälkeen tai tätä pidempään.

Imetystä suositellaan vain, jos hoidon odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa imeväiselle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Hedelmällisyys

Kabotegraviirin vaikutuksesta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa kabotegraviirilla ei ole havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen käyttäjille on kerrottava, että Apretude-injektionestehoidon aikana on ilmoitettu huimausta, uneliaisuutta ja uupumusta. Käyttäjän kliininen tila ja Apretude-injektionesteen haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan käyttäjän kykyä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

HPTN 083-tutkimuksessa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktiot (82 %), päänsärky (17 %) ja ripuli (14 %).

HPTN 084-tutkimuksessa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktiot (38 %), päänsärky (23 %) ja transaminaasiarvojen suureneminen (19 %).

Vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) on raportoitu kabotegraviirihoitoon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kabotegraviirin haittavaikutukset todettiin vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa HPTN 083 ja HPTN 084 sekä markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista. HPTN 083 -tutkimuksessa sokkoutetun tutkimuslääkkeen antoajan mediaani oli 65 viikkoa ja 2 vuorokautta (1 vrk – 156 vk 1 vrk), ja kabotegraviirin kokonaisaltistus oli 3 270 henkilövuotta. HPTN 084 -tutkimuksessa sokkoutetun tutkimuslääkkeen antoajan mediaani oli 64 viikkoa ja 1 vuorokausi (1 vrk – 153 vk 1 vrk), ja kabotegraviirin kokonaisaltistus oli 1 920 henkilövuotta.

Haittavaikutukset, joilla arvelaan olevan ainakin mahdollinen yhteys kabotegraviiriin käyttöön aikuisilla ja nuorilla, on lueteltu taulukossa 4 elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella. Esiintymistiheysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 4 Haittavaikutustaulukko¹

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys*
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Poikkeavat unet Unettomuus Masennus Ahdistuneisuus
	Melko harvinainen	Itsemurhayritys; itsemurha-ajatukset (erityisesti henkilöillä, joilla on edeltävästi psykiatrisia sairauksia)
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Uneliaisuus Vasovagaaliset reaktiot (injektioiden seurauksena)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Yleinen	Pahoinvointi Vatsakipu ² Ilmavaivat Oksentelu
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksatoksisuus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma ³

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma* Angioedeema*
	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume ⁵ Injektiokohdan reaktiot ⁴ (kipu ⁶ ja aristus, kyhmy, kovettuma)
	Yleinen	Injektiokohdan reaktio ⁴ (turvotus, mustelmanmuodostus, punoitus, kuumotus, kutina, tuntepuutos) Väsytys Huonovointisuus
	Melko harvinainen	Injektiokohdan reaktiot ⁴ (hematooma, värimuutokset, absessi)
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen
	Melko harvinainen	Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen

¹ Tunnistettujen haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu haittavaikutusten kaikkiin raportoituhiin ilmenemiskertoihin eikä ainoastaan niihin, joilla oli tutkijan arvion mukaan vähintään mahdollinen yhteys hoitoon.

² Vatsakipuun sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositusermit: ylävatsakipu ja vatsakipu.

³ Ihottumaan sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositusermit: ihottuma, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, morbilliforminen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma.

⁴ Taulukossa mainittuja injektiokohdan reaktioita havaittiin vähintään kahdella osallistujalla.

⁵ Kuumeeseen sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositusermit: kuume ja kuumuuden tunne. Suurin osa kuumeeksi luokitelluista haittavaikutuksista raportoitiin yhden viikon kuluessa injektion jälkeen.

⁶ Voi harvoin aiheuttaa tilapäisiä kävelyhäiriöitä.

*Ks. kohta 4.4.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan paikallisreaktiot

HPTN 083-tutkimuksessa 2 % osallistujista lopetti kabotegraviirin käytön injektiokohdan reaktioiden takia. Yhteensä 20 286 injektiosta 8 900:ssa raportoitiin injektiokohdan reaktioita. Yhteensä 2 117 osallistujaa sai vähintään yhden injektion. 1 740:stä (82 %) vähintään yhden injektiokohdan reaktion saaneesta osallistujasta injektiokohdan reaktion raportoi olevan enintään lievä (aste 1) 34 %, enintään keskivaikea (aste 2) 46 % ja enintään vaikea (aste 3) 3 % osallistujista. Kaikkien injektiokohdan reaktiohaittavaikutusten mediaanikesto oli 4 vuorokautta. Ajan myötä injektiokohdan reaktioita jokaisella käynnillä raportoineiden osallistujien osuus ja injektiokohdan reaktioiden vaikeusaste pienenevät.

HPTN 084-tutkimuksessa kukaan osallistujista ei lopettanut kabotegraviirin käyttöä injektiokohdan reaktioiden takia. Yhteensä 13 068 injektiosta 1 171:ssä raportoitiin injektiokohdan reaktioita. Yhteensä 1 519 osallistujaa sai vähintään yhden injektion. 578:sta (38 %) vähintään yhden injektiokohdan reaktion saaneesta osallistujasta injektiokohdan reaktion raportoi olevan enintään lievä (aste 1) 25 %, enintään keskivaikea (aste 2) 13 % ja enintään vaikea (aste 3) < 1 % osallistujista. Kaikkien injektiokohdan reaktiohaittavaikutusten mediaanikesto oli 8 vuorokautta. Ajan myötä injektiokohdan reaktioita kullakin käynnillä raportoineiden osallistujien osuus ja injektiokohdan reaktioiden vaikeusaste pienenevät.

Painonnousu

HPTN 083 tutkimuksessa kabotegraviiria saaneiden osallistujien lähtötilanteeseen verrattun painonnousun mediaani oli 1,2 kg (kvartiiliväli -1,0–3,5; n = 1 623) viikolla 41 ja 2,1 kg (kvartiiliväli

–0,9–5,9; n = 601) viikolla 97; tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (TDF) / emtrisitabiini (FTC) -ryhmässä painonnousun mediaanit olivat vastaavasti 0,0 kg (kvartiiliväli –2,1–2,4; n = 1 611) ja 1,0 kg (kvartiiliväli –1,9–4,0; n = 598) lähtötilanteeseen verrattuna.

HPTN 084-tutkimuksessa kabotegraviiria saaneiden osallistujien lähtötilanteeseen verrattun painonnousun mediaani oli 2,0 kg (kvartiiliväli 0,0–5,0; n = 1 151) viikolla 41 ja 4,0 kg (kvartiiliväli 0,0–8,0; n = 216) viikolla 97; tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (TDF) / emtrisitabiini (FTC) -ryhmässä painonnousun mediaanit olivat vastaavasti 1,0 kg (kvartiiliväli –1,0–4,0; n = 1 131) ja 3,0 kg (kvartiiliväli –1,0–6,0; n = 218) lähtötilanteeseen verrattuna.

Muutokset kemiallisissa laboratorioarvoissa

Sekä HPTN 083- että HPTN 084-tutkimuksessa havaittiin kabotegraviiri- ja TDF/FTC-ryhmissä samankaltaiset osuudet osallistujia, joilla maksan transaminaasiarvot (ALAT/ASAT) suurenivat. Pääasiassa lähtötilanteen jälkeiset arvot suurenivat enintään asteeseen 1 tai 2.

HPTN 083-tutkimuksessa ALAT-arvo suureni lähtötilanteen jälkeen enimmillään asteeseen 3 tai 4 kabotegraviiriryhmässä 40 osallistujalla (2 %) ja TDF/FTC-ryhmässä 44 osallistujalla (2 %).

Lähtötilanteen jälkeen ASAT-arvo suureni enimmillään asteeseen 3 tai 4 kabotegraviiriryhmässä 68 osallistujalla (3 %) ja TDF/FTC-ryhmässä 79 osallistujalla (3 %). HPTN 084-tutkimuksessa ALAT-arvo suureni lähtötilanteen jälkeen enimmillään asteeseen 3 tai 4 kabotegraviiriryhmässä 12 osallistujalla (< 1 %) ja TDF/FTC-ryhmässä 18 osallistujalla (1 %). Lähtötilanteen jälkeen ASAT-arvo suureni enimmillään asteeseen 3 tai 4 kabotegraviiriryhmässä 15 osallistujalla (< 1 %) ja TDF/FTC-ryhmässä 14 osallistujalla (< 1 %).

Muutamilla osallistujilla sekä kabotegraviiri- että TDF/FTC-ryhmissä todettiin suurentuneisiin ASAT- tai ALAT-arvoihin liittyviä haittavaikutuksia, joiden takia tutkimusvalmisteen käyttö oli lopetettava. HPTN 083-tutkimuksessa ALAT-arvon suurenemisen takia osallistumisen keskeytti 29 osallistujaa (1 %) kabotegraviiriryhmässä ja 31 osallistujaa (1 %) TDF/FTC-ryhmässä ja ASAT-arvon suurenemisen takia 7 osallistujaa (< 1 %) kabotegraviiriryhmässä ja 8 osallistujaa (< 1 %) TDF/FTC-ryhmässä. HPTN 084-tutkimuksessa ALAT-arvon suurenemisen takia osallistumisen keskeytti 12 osallistujaa (< 1 %) kabotegraviiriryhmässä ja 15 osallistujaa (< 1 %) TDF/FTC-ryhmässä; yksikään osallistuja ei lopettanut osallistumista ASAT-arvon suurenemisen takia.

Nuoret

Kahdessa avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (HPTN 083-01 ja HPTN 084-01) tutkittiin 64:ää kabotegraviiria saavaa, HIV-negatiivista, HIV-tartuntariskissä olevaa nuorta (paino tutkimukseenottohetkellä ≥ 35 kg). Saatujen tietojen perusteella valmistella ei havaittu nuorille annettaessa turvallisuusongelmia verrattuna turvallisuusprofiiliin, joka perustuu HPTN 083- ja HPTN 084 -tutkimuksissa kabotegraviiria HIV-1:n prep-hoitona saaneisiin aikuisiin.

MOCHA-tutkimuksessa HIV-tartunnan saaneen ja retroviruslääkeyhdistelmähoitoa saavan nuoren (ikä ≥ 12 vuotta ja paino ≥ 35 kg) aineistosta viikon 16 analyysistä saatujen tietojen perusteella nuorilla ei tunnistettu uusia valmisteen turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, kun hoito-ohjelmaan lisättiin perorallinen kabotegraviiri, jonka jälkeen annettiin injektoitavaa kabotegraviiria (n = 29), verrattuna turvallisuusprofiiliin, joka perustuu kabotegraviiria saaneiden aikuisten tietoihin (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Apretude-yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa ja järjestetään asianmukaista seuranta tarpeen mukaan.

Kabotegraviirin tiedetään sitoutuvan voimakkaasti plasman proteiineihin, joten dialyysi ei todennäköisesti edistä lääkevalmisteiden poistumista elimistöstä. Apretude-injektionesteiden yliannostuksen yhteydessä on otettava huomioon injektion jälkeinen pitkittynyt altistus lääkevalmisteelle (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, integraasinestäjät, ATC-koodi: J05AJ04

Vaikutusmekanismi

Kabotegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleiinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmissä

Kabotegraviirilla oli antiviraalinen vaikutus villin tyypin HIV-1-laboratoriokantoja vastaan, ja kabotegraviiripitoisuus, joka vähensi viruksen replikaatiota 50 % (EC_{50}), oli keskimäärin 0,22 nM ääreisveren mononukleaarisoluihin, 0,74 nM 293T-soluissa ja 0,57 nM MT-4-soluissa.

Kabotegraviirilla todettiin olevan soluviljelmässä antiviraalinen vaikutus paneeliin, johon kuului 24 erilaista kliinistä HIV-1-isolaattia (M-ryhmästä 3 isolaattia kustakin seuraavista alatyypeistä: A, B, C, D, E, F, ja G; lisäksi 3 isolaattia O-ryhmästä). EC_{50} -arvot vaihtelivat HIV-1-viruksen kohdalla alueella 0,02–1,06 nM. Kabotegraviirin EC_{50} -arvot kolmea kliinistä HIV-2-isolaattia vastaan vaihtelivat alueella 0,10–0,14 nM.

Antiviraalinen teho yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa

Mikään lääkevalmiste, jolla on itsenäistä tehoa HI-virukseen, ei antagonisoinut kabotegraviirin antiretroviraalista vaikutusta (kun kabotegraviiri yhdistettiin *in vitro* -arvioinneissa rilpiviriiniin, lamivudiiniin, tenofoviiriin ja emtrisitabiiniin).

Resistenssi in vitro

Isolaatio villin tyypin HIV-1-viruksesta ja teho resistenttejä kantoja vastaan: Kannan IIIB kohdalla 112 vuorokauden siirrostuksen (passage) aikana ei havaittu viruksia, joiden kohdalla kabotegraviirin EC_{50} -arvo olisi suurentunut > 10-kertaisesti. Seuraavat integraasin (IN) mutaatiot kehittyivät siirrostuksen aikana villin tyypin HIV-1-virukseen (jossa oli T124A-polymorfismi) kabotegraviiria käytettäessä: Q146L (kerrannaismuutos alueella 1,3–4,6), S153Y (kerrannaismuutos alueella 2,8–8,4) ja I162M (kerrannaismuutos = 2,8). Kuten edellä todettiin, T124A:n havaitseminen kuvaa aiemman vähemmistövariantin valikoitumista. Kyseisen variantin herkkyydessä kabotegraviirille ei ole eroa. Integraasi-alueelle ei valikoitunut aminohapposubstituitioita, kun villin tyypin HIV-1 NL-432-virusta siirrostettiin kabotegraviirissa (6,4 nM) päivään 56 asti.

Eri mutanttien välillä suurin kerrannaismuutos todettiin mutanteissa, joissa oli Q148K tai Q148R. E138K/Q148H johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 0,92-kertaisesti, mutta E138K/Q148R johti herkkyyden pienenemiseen 12-kertaisesti ja E138K/Q148K pienensi kabotegraviiriherkkyyttä 81-kertaisesti. G140C/Q148R johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 22-kertaisesti ja G140S/Q148R taas sen pienenemiseen 12-kertaisesti. N155H ei vaikuttanut kabotegraviiriherkkyyteen, mutta N155H/Q148R johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen

61-kertaisesti. Muita multippeleja mutanteja, jotka johtivat 5–10-kertaiseen kerrannaismuutokseen, ovat T66K/L74M (kerrannaismuutos 6,3), G140S/Q148K (kerrannaismuutos 5,6), G140S/Q148H (kerrannaismuutos 6,1) ja E92Q/N155H (kerrannaismuutos 5,3).

Resistenssi in vivo

HPTN 083

HPTN 083 -tutkimuksen primaarianalyysissä todettiin 13 uutta infektiota (incident infection) kabotegraviiriryhmässä ja 39 uutta infektiota tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (TDF) / emtritsitaabiini (FTC) -ryhmässä. Kabotegraviiriryhmän uusista infektiosta viisi ilmentyi prep-hoitona annetun kabotegraviiri-injektiohoidon aikana, ja näistä tapauksista neljässä osallistuja oli saanut kaikki injektiot aikataulun mukaisesti ja yhdessä osallistuja oli saanut yhden injektion aikataulusta poiketen. Uusista infektiosta viisi ilmentyi ≥ 6 kuukautta viimeisen prep-hoitona annetun kabotegraviiriannoksen jälkeen ja kolme ilmentyi peroraalisen aloitushoidon aikana.

HIV-genotyyppitys ja -fenotyyppitys pyrittiin tekemään ensimmäisellä käynnillä, jolla HI-viruskuorma oli > 500 kopiota/ml. Kabotegraviiriryhmän 13 osallistujasta, joilla todettiin uusi infektio, neljällä havaittiin INSTI-resistenttejä mutaatioita. TDF/FTC-ryhmässä neljällä osallistujalla havaittiin NRTI-resistenssiä (kolmella näistä moniluokkainen resistenssi); kolmessa tapauksessa kyseessä oli M184V/I ja yhdessä K65R.

Niistä viidestä osallistujasta, jotka saivat tartunnan kabotegraviirihoitoon pitkäaikaisen keskeytymisen jälkeen, yhdelläkään ei todettu INSTI-resistenttejä mutaatioita. Yhdellä viidestä osallistujasta ei pystytty määrittämään viruksen genotyyppiä eikä fenotyyppiä HIV-RNA-pitoisuuden ollessa 770 kopiota/ml. Integraasin fenotyypin muodostaminen ei onnistunut yhdellä neljästä muusta osallistujasta. Kolmella muulla osallistujalla todettiin herkkyys kaikille INSTI-valmisteille.

Kolme osallistujaa sai tartunnan peroraalisen aloitushoidon aikana ennen kabotegraviiri-injektioiden antoa. Yhdellä osallistujalla, jonka plasman kabotegraviiripitoisuutta ei pystytty määrittämään, ei havaittu INSTI-resistenttejä mutaatioita ja todettiin herkkyys kaikille INSTI-valmisteille. Kahdella osallistujalla, joiden plasman kabotegraviiripitoisuus oli havaittavissa, todettiin INSTI-resistenttejä mutaatioita. Ensimmäisellä heistä todettiin INSTI-resistentit mutaatiot E138E/K, G140G/S, Q148R ja E157Q. Integraasin fenotyypin muodostaminen ei onnistunut. Toisella todettiin INSTI-resistentit mutaatiot E138A ja Q148R. Tämä virus oli resistentti kabotegraviirille (kerrannaismuutos 5,92), mutta herkkä dolutegraviirille (kerrannaismuutos 1,69).

Viisi osallistujaa sai HIV-1-tartunnan huolimatta siitä, että neljä heistä sai kaikki kabotegraviiri-injektiot aikataulun mukaisesti ja yhdellä yksi injektio annettiin aikataulusta poiketen. Kahden osallistujan viruskuormat olivat liian matalat analyysia varten. Kolmannella osallistujalla ei havaittu INSTI-resistenttejä mutaatioita ensimmäisellä käynnillä, jolla viremia todettiin (viikolla 17), mutta havaittiin R263K-mutaatio 112 vuorokautta ja 117 vuorokautta myöhemmin. Fenotyyppiä ei pystytty määrittämään päivänä 112, mutta päivänä 117 fenotyyppitys osoitti viruksen olevan herkkä sekä kabotegraviirille (kerrannaismuutos 2,32) että dolutegraviirille (kerrannaismuutos 2,29). Neljännellä osallistujalla todettiin INSTI-resistentit mutaatiot G140A ja Q148R. Fenotyyppitys osoitti resistenssin kabotegraviirille (kerrannaismuutos 13), mutta herkkyyden dolutegraviirille (kerrannaismuutos 2,09). Viidennellä osallistujalla ei havaittu INSTI-resistenttejä virusmutaatioita.

Todettujen 13 uuden infektion lisäksi yhdellä osallistujalla todettiin HIV-1-infektio tutkimukseenottohetkellä, eikä hänellä tuolloin todettu INSTI-resistenttejä mutaatioita. 60 vuorokautta myöhemmin hänellä todettiin kuitenkin INSTI-resistentit mutaatiot E138K ja Q148K. Fenotyypin muodostaminen ei onnistunut.

Primaarianalyysin jälkeen toteutettiin laaja retrospektiivinen virologinen testaus HIV-tartuntojen ajankohdan tarkempaa määrittämistä varten. Tulosten perusteella yhden 13 uudesta infektiosta todettiin olleen olemassa oleva infektio (prevalent infection); tämä infektio todettiin osallistujalla, joka oli saanut kabotegraviiri-injektiot aikataulun mukaisesti.

HPTN 084

HPTN 084 -tutkimuksen primaarianalyysissä todettiin 4 uutta infektiota kabotegraviiriryhmässä ja 36 uutta infektiota TDF/FTC-ryhmässä.

Kabotegraviiriryhmän uusista infektiosta kaksi todettiin injektiohoidon aikana; toisella osallistujalla kolme kabotegraviiri-injektiota oli viivästynyt aikataulusta ja kumpikaan osallistujista ei ollut käyttänyt peroraalista kabotegraviirihoitoa ohjeen mukaan.

Kaksi uutta infektiota todettiin viimeisen peroraalisen kabotegraviiriannoksen jälkeen; kumpikaan osallistuja ei ollut käyttänyt peroraalista kabotegraviirihoitoa ohjeen mukaan. Toisella osallistujalla HIV-positiivisuus todettiin ensimmäisen kerran noin 11 viikon kuluttua tutkimukseen ottamisesta ja toisella osallistujalla 57 viikon kuluttua tutkimukseen ottamisesta.

HIV-genotyyppitystä yritettiin ensimmäisellä käynnillä, jolla HI-viruskuorma oli > 500 kopiota/ml (ensimmäinen käynti, jolla viremia todettiin). HIV-genotyyppityksen tulokset saatiin kolmelle neljästä kabotegraviiriryhmän osallistujasta. Merkittäviä INSTI-resistenttejä mutaatioita ei havaittu.

HIV-genotyyppityksen tulokset saatiin 33:lle TDF/FTC-ryhmän 36 uudesta infektiosta. Yhdellä osallistujalla todettiin merkittävä NRTI-mutaatio (M184V); tällä osallistujalla todettiin myös K103-mutaation aiheuttama NNRTI-resistenssi. Yhdeksällä muulla osallistujalla todettiin NNRTI-resistenssi (7 osallistujalla joko pelkkä K103N tai sen lisäksi E138A tai P225H; yhdellä osallistujalla pelkkä K101E; yhdellä osallistujalla pelkkä E138K).

Primaarianalyysin jälkeen toteutettiin laaja retrospektiivinen virologinen testaus HIV-1-tartuntojen ajankohdan tarkempaa määrittämistä varten. Tulosten perusteella kabotegraviiria saaneiden ryhmässä yhden neljästä uudesta HIV-1-infektiosta todettiin olleen olemassa oleva infektiio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Prep-hoitona annettavan kabotegraviirin tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, kaksiryhmäisessä, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Kabotegraviirin tehoa verrattiin päivittäin käytettyyn peroraaliseen tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin (TDF) / emtrisitabiiniin (FTC).

Kabotegraviirihoitoon satunnaistetut osallistajat saivat aluksi peroraalisena aloitushoitona yhden 30 mg:n kabotegraviiritabletin ja lumelääkkeen vuorokaudessa viiden viikon ajan ja sen jälkeen kabotegraviiri-injektioita lihakseen (i.m.) (yksi 600 mg injektio kuukausina 1 ja 2 ja sen jälkeen kahden kuukauden välein) sekä lumelääketabletin kerran vuorokaudessa. TDF/FTC-hoitoon satunnaistetut osallistajat saivat aluksi peroraalisesti TDF 300 mg/FTC 200 mg -valmistetta ja lumelääkettä viiden viikon ajan ja sen jälkeen peroraalisesti TDF 300 mg/FTC 200 mg -valmistetta kerran vuorokaudessa sekä lumelääkeinjektioita (i.m.) (3 ml injektioitavaa 20 % lipidiemulsiota kuukausina 1 ja 2 ja sen jälkeen kahden kuukauden välein).

HPTN 083

HPTN 083 oli yhdenveroisuustutkimus (non-inferioriteettitutkimus), jossa 4 566 cissukupuolista miestä ja transsukupuolista naista, joilla oli seksikontakteja miesten kanssa, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko kabotegraviirihoitoa (n = 2 281) tai TDF/FTC-hoittoa (n = 2 285) sokkoutettuina tutkimuslääkevalmisteina enintään 153 viikon ajan.

Lähtötilanteessa osallistujien iän mediaani oli 26 vuotta, ja osallistujista 12 % oli transsukupuolisia naisia, 72 % oli muita kuin valkoihoisia, 67 % oli alle 30-vuotiaita ja < 1 % oli yli 60-vuotiaita.

Ensisijainen päätetapahtuma oli HIV-tartuntojen määrä osallistujilla, jotka oli satunnaistettu saamaan joko peroraalista kabotegraviiriä ja kabotegraviiri-injektioita, verrattuna peroraalista TDF/FTC-hoittoa saaneisiin (korjattuna varhaisen lopettamisen suhteen). Primaarianalyysissä todettiin kabotegraviirin paremmuus (superioriteetti) TDF/FTC-hoittoon verrattuna: kabotegraviiri pienensi HIV-tartuntariskiä 66 % TDF/FTC-hoittoon verrattuna (riskitihyysuhde [95 % lv] 0,34 [0,18–0,62]). Jatkotestauksissa

todettiin yhden infektion kabotegraviiria saaneella osallistujalla olleen olemassa oleva infektio, minkä vuoksi tartuntariskin todettiin olevan kabotegraviirihoidossa 69 % pienempi kuin TDF/FTC-hoidossa (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 Ensisijainen tehon päätetapahtuma: HIV-tartuntojen määrän vertailu satunnaistetussa vaiheessa HPTN 083 -tutkimuksessa (mITT, laaja retrospektiivinen virologinen testaus)

	Kabotegraviiri (N = 2 278)	TDF/FTC (N = 2 281)	Paremmuus, p-arvo
Henkilövuotta	3 211	3 193	
Uudet HIV-1-infektiot (tapahtumaa /100 henkilövuotta)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,31 (0,16–0,58)		p = 0,0003

¹Primaarianalyysin jälkeen toteutettiin laaja retrospektiivinen virologinen testaus HIV-tartuntojen ajankohdan tarkempaa määrittystä varten. Tulosten perusteella yhden kabotegraviiriryhmän 13 uudesta infektiosta todettiin olleen olemassa oleva infektio.

Primaarianalyysissa alkuperäinen riskitiheyssuhde (95 % lv) oli 0,34 (0,18–0,62).

Kaikkien alaryhmäanalyysien tulokset olivat yhdenmukaisia kokonaissuojavaikutuksen suhteen: uusia HIV-1-infektioita todettiin kabotegraviiriryhmään satunnaistetuilla osallistujilla vähemmän kuin TDF/FTC-ryhmään satunnaistetuilla osallistujilla (ks. taulukko 6).

Taulukko 6 Uusien HIV-1-infektioiden määrä alaryhmittäin HPTN 083 -tutkimuksessa (mITT, laaja retrospektiivinen virologinen testaus)

Alaryhmä	Kabote- graviiri ilmaantuvuus / 100 henkilö- vuotta	Kabote- graviiri henkilö- vuosia	TDF/FTC ilmaantuvuus / 100 henkilö- vuotta	TDF/FTC henkilö- vuosia	Riskitiheyssuhde (95 % lv)
Ikä					
< 30 v	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15–0,59)
≥ 30 v	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08–1,84)
Sukupuoli					
Cissuku- puoliset miehet, joilla on seksi- kontakteja miesten kanssa	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16–0,64)
Transsuku- puoliset naiset, joilla on seksi- kontakteja miesten kanssa	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08–1,56)

Alaryhmä	Kabote-graviiri ilmaantuvuus / 100 henkilö-vuotta	Kabote-graviiri henkilö-vuosia	TDF/FTC ilmaantuvuus / 100 henkilö-vuotta	TDF/FTC henkilö-vuosia	Riskitiheyssuhde (95 % lv)
Etninen tausta (Yhdysvallat)					
Musta	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09–0,76)
Muu kuin musta	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00–2,80)
Alue					
Yhdysvallat	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07–0,60)
Latinalainen Amerikka	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17–1,35)
Aasia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08–1,82)
Afrikka	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06–6,50)

HPTN 084

HPTN 084 oli paremmuustutkimus, jossa 3 224 cissukupuolista naista satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko kabotegraviirihoitoa (n = 1 614) tai TDF/FTC-hoitoa (n = 1 610) sokkoutettuina tutkimuslääkevalmisteina enintään 153 viikon ajan.

Lähtötilanteessa osallistujien iän mediaani oli 25 vuotta ja osallistujista > 99 % oli muita kuin valkoihoisia, > 99 % oli cissukupuolisia naisia ja 49 % oli alle 25-vuotiaita; osallistujien ikä oli enintään 45 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli HIV-tartuntojen määrä osallistujilla, jotka oli satunnaistettu saamaan joko peroraalista kabotegraviiriä ja kabotegraviiri-injektioita, verrattuna peroraalista TDF/FTC-hoitoa saaneisiin (korjattuna varhaisen lopettamisen suhteen). Primaarianalyysissä todettiin kabotegraviirin paremmuus (superioriteetti) ($p < 0,0001$) TDF/FTC-hoitoon verrattuna: kabotegraviiri pienensi HIV-tartuntariskiä 88 % TDF/FTC-hoitoon verrattuna (riskitiheyssuhde [95 % lv] 0,12 [0,05–0,31]). Jatkotestauksissa todettiin yhden infektion kabotegraviiriä saaneella osallistujalla olleen olemassa oleva infektio, minkä vuoksi tartuntariskin todettiin olevan kabotegraviirihoidossa 90 % pienempi kuin TDF/FTC-hoidossa (ks. taulukko 7).

Taulukko 7 Ensisijainen tehon päätetapahtuma HPTN 084 -tutkimuksessa: HIV-tartuntojen määrän vertailu satunnaistetussa vaiheessa (MITT, laaja retrospektiivinen virologinen testaus)

	Kabotegraviiri (N = 1 613)	TDF/FTC (N = 1 610)	Paremmuus, p-arvo
Henkilövuotta	1 960	1 946	
Uudet HIV-1-infektiot (tapahtumaa/100 henkilövuotta)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,10 (0,04–0,27)		$p < 0,0001$

¹Primaarianalyysin jälkeen toteutettiin laaja retrospektiivinen virologinen testaus HIV-tartuntojen ajankohdan tarkempaa määrittystä varten. Tulosten perusteella yhden kabotegraviiriryhmän neljästä uudesta infektiosta todettiin olleen olemassa oleva infektio.

Primaarianalyysissä varhaisen lopettamisen suhteen korjattu alkuperäinen riskitiheyssuhde (95 % lv) oli 0,12 (0,05–0,31).

Etukäteen suunniteltujen alaryhmäanalyysien tulokset olivat yhdenmukaisia kokonaissuojavaikutuksen suhteen: uusia HIV-1-infektioita todettiin kabotegraviiriryhmään satunnaistetuilla osallistujilla vähemmän kuin TDF/FTC-ryhmään satunnaistettuihin osallistujilla (ks. taulukko 8).

Taulukko 8 Uusien HIV-1-infektioiden määrä alaryhmittäin HPTN 084 -tutkimuksessa (mITT, laaja retrospektiivinen virologinen testaus)

Alaryhmä	Kabote-graviiri ilmaantuvuus / 100 henkilö-vuotta	Kabote-graviiri henkilö-vuosia	TDF/FTC ilmaantuvuus / 100 henkilö-vuotta	TDF/FTC henkilö-vuosia	Riskiteheyssuhde (95 % lv)
Ikä					
< 25 v	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03–0,46)
≥ 25 v	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02–0,49)
Paino-indeksi					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04–0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00–0,93)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Apretude-injektionesteen käytöstä HIV-1-infektion ehkäisyssä alle 12 vuoden ikäisillä lapsilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kabotegraviirin farmakokinetiikka on samankaltainen sekä terveillä tutkittavilla että HIV-positiivisilla henkilöillä. Kabotegraviirin farmakokinetiikan vaihtelu on kohtalaista tai runsasta. Vaiheen III tutkimuksiin osallistuneilla HIV-positiivisilla tutkittavilla tutkittavien välinen C_{tau} -arvojen CVb% oli 39–48 %. Kun tutkittaville annettiin kerta-annos pitkävaikutteista kabotegraviiri-injektionestettä, tutkittavien välinen vaihtelu oli runsaampaa, 65–76 %.

Taulukko 9 Farmakokinetiikan parametrit, kun kabotegraviiria annettiin aikuisille suun kautta kerran vuorokaudessa tai injektiona lihakseen hoidon alussa ja 2 kuukauden välein

Hoitovaihe	Annostus	Geometrinen keskiarvo (5. ja 95. persentiilit) ¹		
		$AUC_{(0-\text{tau})}^2$ (mikrog•h/ml)	C_{max} (mikrog/ml)	C_{tau} (mikrog/ml)
Peroraalinen aloitushoito ³ (vaihtoehto)	30 mg kerran vuorokaudessa	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Aloitusinjektio ⁴	600 mg i.m. Aloitusannos	1 591 (714, 3 245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Injektio 2 kuukauden välein ⁵	600 mg i.m. 2 kuukauden välein	3 764 (2 431, 5 857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

¹ Farmakokinetiikan parametrien arvot perustuvat populaatiofarmakokinetiikan mallien yksittäisiin jälkiestimaatteihin osallistujilla vaiheen III hoitotutkimuksissa.

² tau on antoväli: 24 tuntia peroraalisella annoksella; 1 kk aloitusinjektioilla ja 2 kk kahden kuukauden välein lihakseen annettavilla injektioilla (hitaasti vapautuva injektioitava suspensio).

³ Peroraalisen hoidon farmakokinetiikan parametrit kuvaavat vakaata tilaa.

⁴ Aloitusinjektion C_{max} kuvaa lähinnä peroraalista antoa, sillä aloitusinjektio annettiin samana päivänä kuin viimeinen peroraalinen annos; $AUC_{(0-\text{tau})}$ ja C_{tau} kuvaavat kuitenkin aloitusinjektiota. Annettaessa ilman peroraalista aloitushoitoa HIV-tartunnan saaneille henkilöille (n = 110), kabotegraviirin havaittu geometrisen keskiarvon (5. ja 95. persentiili) C_{max} (1 viikko aloitusinjektion jälkeen) oli 1,89 mikrog/ml (0,438, 5,69) ja C_{tau} oli 1,43 mikrog/ml (0,403, 3,90).

⁵ Farmakokinetiikan parametrit kuvaavat vakaata tilaa.

Imeytyminen

Kabotegraviiri-injektion farmakokinetiikkaa rajoittaa valmisteen imeytyminen, koska kabotegraviiri imeytyy pakaralihaksesta systeemiseen verenkiertoon hitaasti, mikä saa aikaan sen pitkäkestoisen pitoisuuden plasmassa. Yhden lihakseen annetun 600 mg:n kabotegraviiriannoksen jälkeen lääkeainepitoisuuksia voidaan havaita plasmassa ensimmäisenä päivänä, ja neljä tuntia annon jälkeen pitoisuuksien mediaani on 0,290 mikrog/ml, joka on suurempi kuin *in vitro* havaittu PA-IC90-taso 0,166 mikrog/ml. Mediaaniaika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (T_{max}) on 7 vuorokautta. Tavoitepitoisuudet saavutetaan lihakseen (i.m.) annetun aloitusinjektion jälkeen (ks. taulukko 9). Kabotegraviiria on todettu plasmassa jopa 52 viikon ajan tai pidempään kertainjektion jälkeen.

Jakautuminen

In vitro -tietojen perusteella kabotegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin. Kun valmistetta annetaan tabletteina suun kautta, sen näennäisen peroraalisen jakautumistilavuuden (V_z/F) keskiarvo plasmassa on 12,3 l. Ihmisellä kabotegraviirin arvioitu V_c/F plasmassa oli 5,27 l ja V_p/F taas 2,43 l. Nämä tilavuusestimaatit viittaavat siihen, että kabotegraviiri jakautuu jossakin määrin solunulkoiseen tilaan, kun sen biologisen hyötyosuuden oletetaan olevan suuri.

Terveillä osallistujilla (n = 15) tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että kabotegraviiria esiintyy naisten ja miesten genitaalialueella yhden lihakseen annetun 600 mg:n annoksen jälkeen. Kabotegraviiripitoisuuden mediaani päivänä 3 (varhaisin farmakokineettinen kudospäyte) oli kohdunkaulan kudospäytteessä 0,49 mikrog/ml, kohdunkaulan ja emättimen eritenäytteessä 0,29 mikrog/ml, emättimen kudospäytteessä 0,37 mikrog/ml, peräsuolen kudospäytteessä 0,32 mikrog/ml ja peräsuolen eritenäytteessä 0,69 mikrog/ml. Nämä pitoisuudet ovat *in vitro* PA-IC90-tasoa suuremmat.

In vitro kabotegraviiri ei ollut orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1), OATP2B1:n eikä OATP1B3:n substraatti eikä orgaanisten kationien kuljettajaproteiinin (OCT1) substraatti.

Biotransformaatio

Kabotegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähemmässä määrin UGT1A9-välitteisesti. Tärkein plasmassa kiertävä yhdiste on kabotegraviiri, ja > 90 % plasman kaikista radiohiilestä on kabotegraviirin muodossa. Kun kabotegraviiria annetaan suun kautta ihmiselle, se eliminoituu lähinnä metaboloitumalla; vain pieni osa eliminoituu muuttumattomana kabotegraviirina munuaisteitse (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 47 % erittyy muuttumattomana kabotegraviirina ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä lääkevalmisteesta vai sappeen erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua suolen lumenissa takaisin lähtöaineeksi. Kabotegraviiria todettiin pohjukaissuolen sappinäytteissä. Myös glukuronidimetaboliittia todettiin joissakin, joskaan ei kaikissa pohjukaissuolen sappinäytteissä. Koko suun kautta annetusta annoksesta 27 % erittyy virtsaan, lähinnä glukuronidimetaboliittina (75 % virtsan radioaktiivisuudesta, 20 % koko annoksesta).

Kabotegraviiri ei estä kliinisesti merkittävästi seuraavien entsyymien ja kuljettajien toimintaa: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ja UGT2B17, P-gp, BCRP, sappihappojen ulosvirtauspumppu (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE-kuljettajaproteiini (multidrug and toxin extrusion transporter) 1, MATE 2-K, monilääkeresistenssiproteiini (MRP) 2 tai MRP4.

Eliminaatio

Kabotegraviirin näennäisen terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo on imeytymisnopeuden rajoittama ja arviolta 5,6–11,5 viikkoa lihakseen annetun kerta-annosinjektion jälkeen. Näennäinen

puoliintumisaika on merkitsevästi pidempi kuin suun kautta annettaessa, mikä kuvaa valmisteiden eliminaatiota injektio kohdasta systeemivierenskiertoon. Näennäinen CL/F oli 0,151 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman kabotegraviirialtistus suurenee suhteessa annokseen tai hieman vähemmän kuin suhteessa annokseen, kun valmistetta annetaan kerran tai toistuvasti 100–800 mg:n injektioina lihakseen.

Polymorfismit

Terveillä henkilöillä ja HIV-positiivisilla tutkittavilla toteutettujen tutkimusten meta-analyysin mukaan kabotegraviirin vakaan tilan AUC, C_{max}, ja C_{tau} olivat pitkävaikutteisen injektion jälkeen keskimäärin 1,2-kertaisesti suuremmat HIV-positiivisilla henkilöillä, joiden UGT1A1-genotyyppi johti kabotegraviirin hitaaseen metaboloitumiseen, kuin tutkittavilla, joiden genotyyppiin liittyi normaali UGT1A1-metabolia. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Annosta ei tarvitse muuttaa henkilöillä, joilla on UGT1A1-polymorfismeja.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä sukupuolen ei todettu vaikuttaneen kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen. HPTN 083 -tutkimuksessa plasman kabotegraviiripitoisuudessa ei havaittu myöskään kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä, mukaan lukien cisukupuoliset miehet ja transsukupuoliset naiset riippumatta mahdollisesta sukupuolen korjaukseen käytetystä hormonihoitosta. Annosta ei siten tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä etnisen taustan ei todettu vaikuttaneen kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa etnisen taustan perusteella.

Painoindeksi

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä painoindeksin ei todettu vaikuttaneen kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa painoindeksin perusteella.

Nuoret

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja altistuksessa kabotegraviirin kehitysohjelmaan osallistuneiden nuorten ja HIV-1-tartunnan saaneiden tai tartuntaa saamattomien aikuisten osallistujien välillä, joten annosta ei tarvitse muuttaa nuorille, jotka painavat ≥ 35 kg.

Taulukko 10 Farmakokinetiikan parametrit, kun kabotegraviiria annetaan suun kautta kerran vuorokaudessa tai injektiona lihakseen hoidon alussa ja 2 kuukauden välein nuorille, joiden ikä on ≥ 12 – < 18 vuotta (ja paino ≥ 35 kg)

Hoitovaihe	Annostus	Geometrisen keskiarvo (5. ja 95. persentiilit) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (mikrog•h/ml)	C _{max} (mikrog/ml)	C _{tau} (mikrog/ml)
Perorallinen aloitushoito ³ (vaihtoehto)	30 mg kerran vuorokaudessa	203 (136, 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Aloitushoito ⁴	600 mg i.m. Aloitushoito	2085 (1056, 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Injektio 2 kuukauden välein ⁵	600 mg i.m. 2 kuukauden välein	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

- ¹ Farmakokinetiikan parametrien arvot perustuvat populaatiofarmakokinetiikan mallien yksittäisiin post-hoc -arviointeihin koskien sekä HIV-1-positiivisten nuorten populaatiota (n = 147), paino 35,2–98,5 kg, että HIV-1-negatiivisten nuorten populaatiota (n = 62), paino 39,9–167 kg.
- ² tau on antoväli: 24 tuntia perorallisella annoksella; 1 kk aloitusinjektiolla ja 2 kk kahden kuukauden välein lihakseen annettavilla injektioilla (hitaasti vapautuva injektioitava suspensio).
- ³ Perorallisen hoidon farmakokinetiikan parametrit kuvaavat vakaata tilaa.
- ⁴ Aloitusinjektion C_{max} kuvaa lähinnä perorallista antoa, sillä aloitusinjektio annettiin samana päivänä kuin viimeinen perorallinen annos; $AUC_{(0-tau)}$ ja C_{tau} kuvaavat kuitenkin aloitusinjektiota.
- ⁵ Farmakokinetiikan parametrit kuvaavat vakaata tilaa.

Pediatriset potilaat

Kabotegraviirin farmakokinetiikkaa ja annossuositusta alle 12 vuoden ikäisten lasten tai alle 35 kg painavien nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Läkkäät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttaneen kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen. Kabotegraviirin farmakokinetiikasta yli 65 vuoden ikäisillä tutkittavilla on niukasti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia (kreatiinipuhdistuma $\geq 15 - < 30$ ml/min, ei dialyysihoitoa) verrattiin samankaltaisiin terveisiin henkilöihin. Annosta ei tarvitse muuttaa henkilöille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (jotka eivät saa dialyysihoitoa). Kabotegraviiria ei ole tutkittu dialyysihoitoa saavilla henkilöillä.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia verrattiin samankaltaisiin terveisiin henkilöihin. Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (Child–Pugh-luokka A tai B). Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta kabotegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Kabotegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkäsoluja, eikä jyrsijöiden mikrotumatestissä *in vivo*. Kabotegraviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, kun rotilla annettiin suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk kabotegraviiria (> 20 kertaa ihmisen altistus suurinta suositusannosta [30 mg/vrk suun kautta] käytettäessä).

Alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksessa ei todettu kehitykseen kohdistuvia haittoja, kun kabotegraviiria annettiin suun kautta tiineille kaniineille enintään emolle toksisina annoksina (2 000 mg/kg/vrk; 0,66 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla perorallisilla suositusannoksilla) tai tiineille rotilla enintään annoksella 1 000 mg/kg/vrk (> 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla perorallisilla suositusannoksilla). Rotilla todettiin sikiöiden kasvun muutoksia (painon laskua) perorallisella annoksella 1 000 mg/kg/vrk. Tiineillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että kabotegraviiri läpäisee istukan ja on todettavissa sikiön kudoksissa.

Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa kabotegraviiri toistettavasti viivästytti synnytyksen käynnistymistä ja suurensi kuolleena syntyneiden poikasten määrää ja vastasyntyneiden

poikasten kuolleisuutta perorallisella annoksella 1 000 mg/kg/vrk (> 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla perorallisilla suositusannoksilla). Pienempään kabotegraviiriannokseen, 5 mg/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla perorallisilla suositusannoksilla), ei liittynyt synnytysten viivästymistä eikä vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Kaniini- ja rottatutkimuksissa sikiöiden syntymä sektiolla ei vaikuttanut eloonjäämistuloksiin. Altistussuhteen vuoksi ilmiön merkitystä ihmisille ei tunneta.

Toistuvaisannosten toksisuus

Suurten kabotegraviiriannosten pitkäaikaisen päivittäisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla perorallisilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto 39 viikkoa). Lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia ei todettu, kun perorallinen kabotegraviiriannos oli rotalla enintään 1 000 mg/kg/vrk ja apinalla enintään 500 mg/kg/vrk.

14 vuorokauden ja 28 vuorokauden pituisissa toksisuustutkimuksissa apinalla todettiin ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia (painon laskua, oksentelua, löysiä/vetisiä ulosteita ja keskivaikeaa tai vaikeaa nestehukkaa). Ne johtuivat lääkevalmisteen paikallisesta annosta (suun kautta) eivätkä systeemisestä toksisuudesta.

3 kuukauden pituisessa rottatutkimuksessa kabotegraviiria annettiin kerran kuukaudessa injektiona ihon alle (annos enintään 100 mg/kg), kerran kuukaudessa injektiona lihakseen (annos enintään 75 mg/kg) tai kerran viikossa injektiona ihon alle (annos 100 mg/kg). Tutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia eikä uusia kohde-elintoksisuuksia (kun altistus oli > 49 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmalla suositusannoksella eli 600 mg:n annoksella lihakseen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Polysorbaatti 20 (E432)
Makrogoli (E1521)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Ruiskussa olevan suspension kesto aika

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Kun suspensio on vedetty ruiskuun, injektioneste on käytettävä mahdollisimman pian. Sitä voidaan säilyttää enintään 2 tunnin ajan. Jos 2 tunnin säilytysaika ylittyy, lääkevalmiste, ruisku ja neula on hävitettävä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

Ei saa jäätyä.

Ruiskussa oleva suspensio

Säilytä alle 25 °C (ks. kohta 6.3).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä tai antoa varten

Tyyppin I lasista valmistettu ruskea 3 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja harmaa alumiinisineti sekä oranssi muovinen nostokorkki.

Pakkauskoot 1 injektiopullo ja 25 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pitele injektiopulloa tukevasti ja ravistele sitä voimakkaasti 10 sekunnin ajan. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja tarkasta, että se on suspensoitunut uudelleen. Valmisteen tulisi näyttää homogeeniselta. Jos suspensio ei ole homogeenista, ravistele injektiopulloa uudelleen. Pienet ilmakuplat ovat normaaleja.

Apretude-injektionesteen täydelliset käyttö- ja käsittelyohjeet ovat pakkausselosteessa (ks. käyttöohje).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apretude 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kabotegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 30 mg:aa kabotegraviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 155 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (koko noin 8,0 mm x 14,3 mm), jonka toisella puolella on kaiverrus ”SV CTV”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Apretude on tarkoitettu turvaseksikäytäntöihin yhdistettynä altistusta edeltäväksi estohoidoksi (pre-exposure prophylaxis, PrEP, prep-hoito) sukupuoliteitse saatavan HIV-1-tartunnan riskin pienentämiseen suuren riskin aikuisille ja nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Apretude-tabletteja voidaan käyttää:

- peroraisena aloitushoitona Apretude-valmisteen siedettävyyden arvioimiseksi ennen pitkävaikutteisten kabotegraviiri-injektioiden antamista
- peroraisena prep-hoitona henkilöille, jotka eivät noudata kabotegraviiri-injektioiden suunniteltua antoaikataulua.

4.2 Annostus ja antotapa

Apretude-hoitoa saa määrätä HIV-infektion prep-hoitoon perehtynyt lääkäri.

HIV-1-tartunta on suljettava pois ennen kabotegraviirihoidon aloitusta (ks. kohta 4.3). Sekä yhdistetyn antigeeni-vasta-ainetestin että HIV-RNA:han perustuvan testin on oltava negatiiviset. Lääkkeen määräävää lääkärä kehoitetaan määräämään molemmat testit, vaikka HIV-RNA:han perustuvan testin tulos saataisiin vasta kabotegraviiri-injektion antamisen jälkeen. Jos molempien testien tekeminen ei ole mahdollista, testaus on tehtävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Valmistetta käyttävien henkilöiden valinta on tehtävä huolellisesti ennen Apretude-valmisteen käytön aloitusta, koska henkilöiden on sitouduttava vaadittuun antoaikatauluun ja heille on painotettava antokäyntiaikataulun noudattamisen tärkeyttä HIV-1-tartunnan riskin pienentämiseksi.

Hoitava lääkäri ja valmistetta käyttävä henkilö voivat päättää kabotegraviiritablettien käytöstä peroraisena aloitushoitona ennen Apretude-injektoiden aloitusta siedettävyyden arvioimiseksi (ks. taulukko 1) tai hoidon aloituksesta suoraan Apretude-injektioilla (ks. Apretude-injektionesteenn valmisteyhteenveto).

Annustus

Perorallinen aloitushoito

Peroraisessa aloitushoidossa kabotegraviiritabletteja käytetään noin kuukauden ajan (vähintään 28 vuorokautta) kabotegraviirin siedettävyyden arvioimiseksi (ks. kohta 4.4). Yksi 30 mg:n Apretude-tabletti otetaan kerran vuorokaudessa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Taulukko 1 Suositeltu antoaikataulu

	Perorallinen aloitushoito
Lääkevalmiste	Kuukausi 1
Apretude	30 mg kerran vuorokaudessa

Perorallinen anto kabotegraviiri-injektoiden viivästyessä

Jos yli 7 vuorokauden viivästymistä suunnitellusta injektioaikataulusta ei voida välttää, injektio voidaan korvata käyttämällä kerran vuorokaudessa otettavia 30 mg:n Apretude-tabletteja. Peroraisen hoidon ensimmäinen kabotegraviiriannos (tai vaihtoehtoinen perorallinen PrEP- hoito) otetaan noin kahden kuukauden (+/- 7 vuorokauden) kuluttua viimeisestä kabotegraviiri-injektioista. Jos peroraisen prep-hoidon kesto on yli 2 kuukautta, suositellaan vaihtoehtoista prep-hoitoa peroraisen kabotegraviirin tilalle.

Injektiohoito aloitetaan uudelleen peroraisen kabotegraviirihoidon päättymispäivänä tai 3 vuorokauden kuluessa siitä (ks. Apretude-injektionesteenn valmisteyhteenveto).

Unohtuneet annokset

Jos Apretude-tablettien annos on unohtunut, unohtunut annos on otettava mahdollisimman pian, jos seuraavaan annokseen on aikaa yli 12 tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 12 tuntia, unohtunutta annosta ei pidä ottaa vaan on jatkettava normaalia antoaikataulua.

Oksentelu

Jos 4 tunnin kuluessa Apretude-tabletin ottamisesta esiintyy oksentelua, on otettava uusi Apretude-tabletti. Jos oksentelua esiintyy yli 4 tunnin kuluttua Apretude-tabletin ottamisesta, uutta tablettia ei tarvitse ottaa ennen kuin on seuraavan tavanomaisen annoksen aika.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä. Kabotegraviirin käytöstä 65 vuotta täyttäneillä on niukasti tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (Child–Pugh-luokka A tai B). Kabotegraviiria ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2). Kabotegraviiria on käytettävä varoen henkilöille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievän (kreatiniinipuhdistuma $\geq 60 - < 90$ ml/min), keskivaikean (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 60$ ml/min) tai vaikean (kreatiniinipuhdistuma $\geq 15 - < 30$ ml/min eikä dialyysihoitoa) munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2). Kabotegraviiria ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat

munuaiskorvaushoitoa. Kabotegraviiri sitoutuu yli 99-prosenttisesti proteiineihin, joten dialyysi ei oletettavasti vaikuta kabotegraviirialtistukseen. Kabotegraviiria on käytettävä varoen henkilöille, jotka saavat munuaiskorvaushoitoa.

Pediatriset potilaat

Kabotegraviirin turvallisuutta ja tehoa alle 35 kg painavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

HIV-1-status positiivinen tai ei tiedossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rifampisiinin, rifapentiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kokonaisvaltainen HIV-1-infektion ehkäisystrategia

Apretude ei välttämättä ole aina tehokas HIV-1-tartunnan ehkäisyssä (ks. kohta 5.1). Merkittävään antiviraaliseen aktiivisuuteen liittyvä kabotegraviiripitoisuus ($> 4 \times \text{PA-IC}_{90}$ -arvo [Protein-Adjusted Inhibitory Concentration], ks. kohta 5.2) saavutetaan muutaman tunnin kuluessa perorallisen aloitusannoksen aloittamisesta, minkä jälkeen pitoisuus säilyy tällä tasolla. Tarkkaa aikaa HIV-1:n prep-hoitona käytettävän Apretude-valmisteen käytön aloituksesta maksimaalisen suojan kehittymiseen HIV-1-infektiota vastaan ei tiedetä.

Apretude-valmistetta käytetään prep-hoitona osana kokonaisvaltaista HIV-1-infektioiden ehkäisystrategiaa, johon sisältyvät myös muut HIV-1-infektion ehkäisymenetelmät (esim. tunnettu HIV-1-status, muiden seksiteitse tarttuvien tautien säännöllinen testaus, kondomin käyttö).

Apretude-valmistetta saa käyttää HIV-1-tartunnan riskin pienentämiseen vain sellaisilla henkilöillä, joiden on varmistettu olevan HIV-negatiivisia (ks. kohta 4.3). Apretude-valmisteen käytön aikana käyttäjän HIV-negatiivisuus on varmistettava säännöllisin väliajoin. Sekä yhdistetyn antigeeni-vasta-ainetestin että HIV-RNA:han perustuvan testin on oltava negatiiviset. Lääkkeen määräävää lääkärä kehotetaan määräämään molemmat testit, vaikka HIV-RNA:han perustuvan testin tulos saataisiin vasta kabotegraviirin perorallisen annon jälkeen. Jos molempien testien tekeminen ei ole mahdollista, testaus on tehtävä Apretude-hoidon aikana paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Jos havaitaan akuutin virusinfektion kliinisiä oireita ja jos epäillään hiljattain (< 1 kk:n aikana) tapahtunutta HIV-1-altistusta, HIV-1-status on varmistettava uudelleen.

Mahdollinen resistenssiriski

Kabotegraviirille voi kehittyä resistenssi, jos henkilö saa HIV-1-tartunnan ennen kabotegraviirin käyttöä, käytön aikana tai käytön lopettamisen jälkeen. Riskin minimoimiseksi on olennaisen tärkeää, että henkilön HIV-1-negatiivisuus varmistetaan säännöllisin väliajoin. Sekä yhdistetyn antigeeni-vasta-ainetestin että HIV-RNA:han perustuvan testin on oltava negatiiviset. Lääkkeen määräävää lääkärä kehotetaan määräämään molemmat testit, vaikka HIV-RNA:han perustuvan testin tulos saataisiin vasta kabotegraviirin perorallisen annon jälkeen. Jos molempien testien tekeminen ei ole mahdollista, testaus on tehtävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Henkilöille, joilla diagnosoidaan HIV-1, on välittömästi aloitettava retroviruslääkehoito (ART).

Apretude ei yksinään riitä HIV-1:n hoidoksi, ja resistenttejä HIV-1-mutaatioita on todettu henkilöillä, joiden HIV-1-infektiota ei ole havaittu ja jotka ovat käyttäneet vain Apretude-hoitoa.

Kabotegraviirihoiton lopettamisen jälkeen on harkittava muita prep-hoitoja henkilöille, joilla on edelleen HIV-tartuntariski, ja hoito on aloitettava kahden kuukauden kuluessa viimeisestä kabotegraviiri-injektiosta.

Hoitoon sitoutumisen merkitys

Valmistetta käyttäville henkilöille on säännöllisesti korostettava hoitoaikatauluun sitoutumisen tärkeyttä perorallisen aloitushoidon aikana HIV-1-tartuntariskin ja resistenssin mahdollisen kehittymisen riskin pienentämiseksi.

Vaikeat ihoon liittyvät haittavaikutukset (SCAR)

Vaikeita ihon haittavaikutuksia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, on raportoitu hyvin harvoin kabotegraviirihoiton yhteydessä.

Lääkkeen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista, ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, kabotegraviirihoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoisesta PrEP-hoitoa tulee harkita (tarpeen mukaan). Jos potilaalle on kehittynyt kabotegraviirin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten SJS tai TEN, kabotegraviirihoitoa ei saa enää aloittaa uudelleen missään vaiheessa.

Yliherkkyyssreaktiot

Integraasinestäjien estäjien, myös kabotegraviirin, käytön yhteydessä on ilmoitettu yliherkkyyssreaktioita. Reaktioiden tyypipiirteitä olivat ihottuma, yleisoireet ja joskus elintoimintojen häiriö, mukaan lukien maksavaurio. Apretuden ja muiden epäilyksenalaisten lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava heti, jos havaitaan yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita (näitä voivat olla esimerkiksi vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuume, yleinen huonovointisuus, väsymys, lihas- tai nivelsärky, rakkulat, suun leesiot, sidekalvotulehdus, kasvojen turvotus, maksatulehdus, eosinofilia tai angioedeema). Kliinistä tilaa ja maksan aminotransferaasiarvoja on seurattava, ja asianmukainen hoito on aloitettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Maksatoksisuus

Maksatoksisuutta on ilmoitettu pienellä joukolla kabotegraviirihoitoa saaneita henkilöitä. Joillakin heistä oli entuudestaan tiedossa oleva maksasairaus (ks. kohta 4.8).). Kabotegraviirin perorallista aloitushoitoa käytettiin kliinisissä tutkimuksissa avuksi tunnistamaan ne henkilöt, joilla saattaa olla maksatoksisuusriski.

Kliinistä seuranta ja laboratorioseuranta suositellaan, ja Apretude-valmisteen käyttö on lopetettava, jos maksatoksisuus vahvistetaan. Potilasta hoidetaan kliinisen tarpeen mukaan.

Nuoret

Kabotegraviirin käytön yhteydessä on ilmoitettu itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä erityisesti henkilöillä, joilla on ennestään psykiatrisia sairauksia (ks. kohta 4.8). Vaikka kliinisissä tutkimuksissa ei osoitettu psykiatristen sairauksien ilmaantuvuuden suurenemista nuorilla verrattuna aikuisiin, nuoren haavoittuvuuden vuoksi nuorten henkilöiden kanssa on keskusteltava ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti Apretude-hoidon aikana ja heitä on hoidettava kliinisen tarpeen mukaan.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos Apretude-tablettia määrätään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää Apretude-altistusta (ks. kohta 4.5).

Moniarvoisia kationeja sisältävät antasidit on suositeltavaa ottaa viimeistään 2 tuntia ennen Apretude-tabletteja tai aikaisintaan 4 tuntia niiden jälkeen (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Henkilöiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kabotegraviirin farmakokinetiikkaan

Kabotegraviiri metaboloituu ensisijaisesti uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 -entsyymien (UGT1A1) kautta ja vähemmässä määrin UGT1A9:n välityksellä. UGT1A1- tai UGT1A9-toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden odotetaan pienentävän plasman kabotegraviiripitoisuuksia, mikä johtaa tehottomuuteen (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2 jäljempänä). Hitailla UGT1A1-metaboloijilla, joilla UGT1A1:n kliininen esto on suurimmillaan, suun kautta otetun kabotegraviirin AUC-, C_{max} - ja C_{tau} -arvojen keskiarvot suurenevät enintään 1,5-kertaisiksi (ks. kohta 5.2). Apretude-annoksen muuttaminen ei ole suositeltavaa UGT1A1:n estäjiä käytettäessä.

Kabotegraviiri on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Kabotegraviirin suuren läpäisevyyden vuoksi sen imeytymisen ei kuitenkaan oleteta muuttuvan, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa.

Kabotegraviirin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vivo kabotegraviiri ei vaikuttanut midatsolaamiin, joka on sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) koestraatti. *In vitro* kabotegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa.

In vitro kabotegraviiri esti orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1) toimintaa ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) ja OAT3:n toimintaa ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Kabotegraviiri voi suurentaa OAT1/3-proteiinien substraattien AUC-arvoa jopa noin 80 %. Varovaisuus onkin tarpeen, jos samanaikaisesti annetaan OAT1/3-proteiinien substraattilääkevalmisteita, joiden terapeuttinen leveys on kapea (esim. metotreksaattia).

In vitro -tietojen ja kliinisen lääkeaineinteraktioprofiilin perusteella kabotegraviirin ei oleteta vaikuttavan muiden retroviruslääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Tällaisia lääkevalmisteita ovat mm. proteaasimestäjä, nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, integraasimestäjä, soluunpääsyn estäjät ja ibalitsumabi.

Taulukossa 2 esitettävät lääkeyhteisvaikutustiedot perustuvat perorallisella kabotegraviirilla toteutettuihin tutkimuksiin (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ” C_{max} ”, pitoisuus annosvälin lopussa ” C_{tr} ”).

Taulukko 2 Yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>HIV-1-virusta torjuvat virislääkevalmisteet</i>		
Ei-nukleosidi-rakenteinen käänteis-kopioijaentsyymin estäjä (NNRTI): Etraviriini	Kabotegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Etraviriini ei muuttanut merkitsevästi plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Apretude-tablettien annosta ei tarvitse muuttaa.
Ei-nukleosidi-rakenteinen käänteis-kopioijaentsyymin estäjä (NNRTI): Rilpiviriini	Kabotegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Rilpiviriini ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpiviriini ja kabotegraviiri eivät muuttaneet merkitsevästi toistensa pitoisuuksia plasmassa. Apretuden tai rilpiviriinin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmisteita annetaan yhtäikää.
<i>Epilepsialääkkeet</i>		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali	Kabotegraviiri ↓	Metabolian induktorit voivat pienentää plasman kabotegraviiripitoisuuksia merkitsevästi. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>Antasidit</i>		
Antasidit (esim. magnesium, alumiini tai kalsium)	Kabotegraviiri ↓	Antasidien samanaikainen anto voi huonontaa suun kautta annetun kabotegraviirin imeytymistä, eikä sitä ole tutkittu. Moniarvoisia kationeja sisältävät antasidivalmisteet on suositeltavaa ottaa viimeistään 2 tuntia ennen Apretuden ottamista suun kautta tai aikaisintaan 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.4).
<i>Mykobakteerilääkkeet</i>		
Rifampisiini	Kabotegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampisiini pienensi plasman kabotegraviiripitoisuuksia merkitsevästi, mikä johtaa todennäköisesti hoitovaikutuksen menettämiseen. Apretuden ja rifampisiinin samanaikaista antoa koskevia annossuosituksia ei ole laadittu, ja Apretuden ja rifampisiinin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifapentiini	Kabotegraviiri ↓	Rifapentiini voi pienentää plasman kabotegraviiripitoisuuksia merkitsevästi. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	Kabotegraviiri ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Rifabutiini ei muuttanut merkitsevästi plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>Ehkäisytabletit</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja levonorgestreeli (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegraviiri ei muuttanut plasman etinyyliestradioli- eikä levonorgestreelipitoisuuksia kliinisesti merkitsevästi. Ehkäisytablettien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä annetaan yhtäaikaa Apretude-tablettien kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos nainen suunnittelee raskautta, hänen kanssaan on keskusteltava prep-hoitona käytettävän Apretude-hoidon aloitukseen/jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.

Raskaus

On vain vähän tietoja kabotegraviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Kabotegraviirin vaikutusta raskauteen ei tunneta.

Kabotegraviiri ei ollut teratogeeninen, kun sitä tutkittiin tiineillä rotilla ja kaniineilla, mutta terapeutista annosta suuremmilla altistuksilla todettiin lisääntymistoksisuutta eläimillä (ks. kohta 5.3). Ilmiön merkitystä ihmisen raskaudelle ei tunneta.

Apretude-tablettien käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei hoidon odotettu hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

Imetys

Eläinkoetietojen perusteella kabotegraviirin oletetaan erittyvän ihmisen rintamaitoon, mutta asiaa ei ole vahvistettu ihmisellä.

Imetystä suositellaan vain, jos hoidon odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa imeväselle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Hedelmällisyys

Kabotegraviirin vaikutuksesta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa kabotegraviirilla ei ole havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen käyttäjille on kerrottava, että Apretude-tablettihoidon aikana on ilmoitettu huimausta, uneliaisuutta ja uupumusta. Käyttäjän kliininen tila ja Apretude-tablettien haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan käyttäjän kykyä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

HPTN 083-tutkimuksessa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky (17 %) ja ripuli (14 %).

HPTN 084--tutkimuksessa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky (23 %) ja transaminaasiarvojen suureneminen (19 %).

Vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) on raportoitu liittyvän kabotegraviirihoitoon (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kabotegraviirin haittavaikutukset todettiin vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa HPTN 083 ja HPTN 084 sekä markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista. HPTN 083 -tutkimuksessa sokkoutetun tutkimuslääkkeen antoajan mediaani oli 65 viikkoa ja 2 vuorokautta (1 vrk – 156 vk 1 vrk), ja kabotegraviirin kokonaisaltistus oli 3 231 henkilövuotta. HPTN 084 -tutkimuksessa sokkoutetun tutkimuslääkkeen antoajan mediaani oli 64 viikkoa ja 1 vuorokausi (1 vrk – 153 vk 1 vrk), ja kabotegraviirin kokonaisaltistus oli 2 009 henkilövuotta.

Kabotegraviirin todetut haittavaikutukset aikuisilla ja nuorilla on lueteltu taulukossa 3 elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella. Esiintymistiheysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 3 Haittavaikutustaulukko

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys*
Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Poikkeavat unet Unettomuus Masennus Ahdistuneisuus
	Melko harvinainen	Itsemurhayritys; itsemurha-ajatukset (erityisesti henkilöillä, joilla on edeltävästi psykiatrisia sairauksia)
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Uneliaisuus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Yleinen	Pahoinvointi Vatsakipu ¹ Ilmavaivat Oksentelu
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksatoksisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma ²
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma* Angioedeema*
	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu
	Hyvin yleinen	Kuume ³

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys Huonovointisuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen
	Melko harvinainen	Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen

¹ Vatsakipuun sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositustermit: ylävatsakipu ja vatsakipu.

² Ihottumaan sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositustermit: ihottuma, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, morbilliforminen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma.

³ Kuumeeseen sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositustermit: kuume ja kuumuuden tunne.

*Ks. kohta 4.4.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Painonnousu

HPTN 083-tutkimuksessa kabotegraviiria saaneiden osallistujien lähtötilanteeseen verrattun painonnousun mediaani oli 1,2 kg (kvartiiliväli -1,0–3,5; n = 1 623) viikolla 41 ja 2,1 kg (kvartiiliväli -0,9–5,9; n = 601) viikolla 97; tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (TDF) / emtricitabiini (FTC) -ryhmässä painonnousun mediaanit olivat vastaavasti 0,0 kg (kvartiiliväli -2,1–2,4; n = 1 611) ja 1,0 kg (kvartiiliväli -1,9–4,0; n = 598) lähtötilanteeseen verrattuna.

HPTN 084-tutkimuksessa kabotegraviiria saaneiden osallistujien lähtötilanteeseen verrattun painonnousun mediaani oli 2,0 kg (kvartiiliväli 0,0–5,0; n = 1 151) viikolla 41 ja 4,0 kg (kvartiiliväli 0,0–8,0; n = 216) viikolla 97; tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (TDF) / emtricitabiini (FTC) -ryhmässä painonnousun mediaanit olivat vastaavasti 1,0 kg (kvartiiliväli -1,0–4,0; n = 1 131) ja 3,0 kg (kvartiiliväli -1,0–6,0; n = 218) lähtötilanteeseen verrattuna.

Muutokset kemiallisissa laboratorioarvoissa

Sekä HPTN 083- että HPTN 084-tutkimuksessa havaittiin kabotegraviiri- ja TDF/FTC-ryhmissä samankaltaiset osuudet osallistujia, joilla maksan transaminaasiarvot (ALAT/ASAT) suurenivat. Pääasiassa lähtötilanteen jälkeiset arvot suurenivat enintään asteeseen 1 tai 2.

HPTN 083-tutkimuksessa ALAT-arvo suureni lähtötilanteen jälkeen enimmillään asteeseen 3 tai 4 kabotegraviiriryhmässä 40 osallistujalla (2 %) ja TDF/FTC-ryhmässä 44 osallistujalla (2 %).

Lähtötilanteen jälkeen ASAT-arvo suureni enimmillään asteeseen 3 tai 4 kabotegraviiriryhmässä 68 osallistujalla (3 %) ja TDF/FTC-ryhmässä 79 osallistujalla (3 %). HPTN 084-tutkimuksessa ALAT-arvo suureni lähtötilanteen jälkeen enimmillään asteeseen 3 tai 4 kabotegraviiriryhmässä 12 osallistujalla (< 1 %) ja TDF/FTC-ryhmässä 18 osallistujalla (1 %). Lähtötilanteen jälkeen ASAT-arvo suureni enimmillään asteeseen 3 tai 4 kabotegraviiriryhmässä 15 osallistujalla (< 1 %) ja TDF/FTC-ryhmässä 14 osallistujalla (< 1 %).

Muutamilla osallistujilla sekä kabotegraviiri- että TDF/FTC-ryhmissä todettiin suurentuneisiin ASAT- tai ALAT-arvoihin liittyviä haittavaikutuksia, joiden takia tutkimusvalmisteen käyttö oli lopetettava. HPTN 083-tutkimuksessa ALAT-arvon suurenemisen takia osallistumisen keskeytti 29 osallistujaa (1 %) kabotegraviiriryhmässä ja 31 osallistujaa (1 %) TDF/FTC-ryhmässä ja ASAT-arvon suurenemisen takia 7 osallistujaa (< 1 %) kabotegraviiriryhmässä ja 8 osallistujaa (< 1 %) TDF/FTC-ryhmässä. HPTN 084-tutkimuksessa ALAT-arvon suurenemisen takia osallistumisen keskeytti 12 osallistujaa (< 1 %) kabotegraviiriryhmässä ja 15 osallistujaa (< 1 %) TDF/FTC-ryhmässä; yksikään osallistuja ei lopettanut osallistumista ASAT-arvon suurenemisen takia.

Nuoret

Kahdessa avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (HPTN 083-01 ja HPTN 084-01) tutkittiin 64:ää kabotegraviiria saavaa, HIV-negatiivista, HIV-tartuntariskissä olevaa nuorta (paino tutkimukseenottohetkellä ≥ 35 kg). Saatujen tietojen perusteella valmisteeilla ei havaittu nuorille annettaessa turvallisuusongelmia verrattuna turvallisuusprofiiliin, joka perustuu HPTN 083- ja HPTN 084-tutkimuksissa kabotegraviiria HIV-1:n prep-hoitona saaneisiin aikuisiin.

MOCHA-tutkimuksessa HIV-tartunnan saaneen ja retroviruslääkeyhdistelmähoitoa saavan nuoren (ikä ≥ 12 vuotta ja paino ≥ 35 kg) aineistosta viikon 16 analyysistä saatujen tietojen perusteella nuorilla ei tunnistettu uusia valmisteen turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, kun hoito-ohjelmaan lisättiin peroraalinen kabotegraviiri, jonka jälkeen annettiin injektoitavaa kabotegraviiria ($n = 29$), verrattuna turvallisuusprofiiliin, joka perustuu kabotegraviiria saaneiden aikuisten tietoihin (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Apretude-yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa ja järjestetään asianmukaista seuranta tarpeen mukaan.

Kabotegraviirin tiedetään sitoutuvan voimakkaasti plasman proteiineihin, joten dialyysi ei todennäköisesti edistä lääkevalmisteen poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, integraasinestäjät, ATC-koodi: J05AJ04

Vaikutusmekanismi

Kabotegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleiinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmissä

Kabotegraviirilla oli antiviraalinen vaikutus villin tyypin HIV-1-laboratoriokantoja vastaan, ja kabotegraviiripitoisuus, joka vähensi viruksen replikaatiota 50 % (EC_{50}), oli keskimäärin 0,22 nM ääreisveren mononukleaarisoluihin, 0,74 nM 293T-soluissa ja 0,57 nM MT-4-soluissa.

Kabotegraviirilla todettiin olevan soluviljelmässä antiviraalinen vaikutus paneeliin, johon kuului 24 erilaista kliinistä HIV-1-isolaattia (M-ryhmästä 3 isolaattia kustakin seuraavista alatyypeistä: A, B, C, D, E, F, ja G; lisäksi 3 isolaattia O-ryhmästä). EC_{50} -arvot vaihtelivat HIV-1-viruksen kohdalla alueella 0,02–1,06 nM. Kabotegraviirin EC_{50} -arvot kolmea kliinistä HIV-2-isolaattia vastaan vaihtelivat alueella 0,10–0,14 nM.

Antiviraalinen teho yhdessä muiden antiviraalisten lääkevalmisteiden kanssa

Mikään lääkevalmiste, jolla on itsenäistä tehoa HI-virukseen, ei antagonisoinut kabotegraviirin antiretroviraalista vaikutusta (kun kabotegraviiri yhdistettiin *in vitro* -arvioinneissa rilpiviriiniin, lamivudiiniin, tenofoviiriin ja emtrisiitabiiniin).

Resistenssi in vitro

Isolaatio villin tyypin HIV-1-viruksesta ja teho resistenttejä kantoja vastaan: Kannan IIIB kohdalla 112 vuorokauden siirrostuksen (passage) aikana ei havaittu viruksia, joiden kohdalla kabotegraviirin EC₅₀-arvo olisi suurentunut > 10-kertaisesti. Seuraavat integraasin (IN) mutaatiot kehittyivät siirrostuksen aikana villin tyypin HIV-1-virukseen (jossa oli T124A-polymorfismi) kabotegraviiria käytettäessä: Q146L (kerrannaisuutos alueella 1,3–4,6), S153Y (kerrannaisuutos alueella 2,8–8,4) ja I162M (kerrannaisuutos = 2,8). Kuten edellä todettiin, T124A:n havaitseminen kuvaa aiemman vähemmistövariantin valikoitumista. Kyseisen variantin herkkyydessä kabotegraviirille ei ole eroa. Integraasialueelle ei valikoitunut aminohapposubstituitioita, kun villin tyypin HIV-1 NL-432-virusta siirrostettiin kabotegraviirissa (6,4 nM) päivään 56 asti.

Eri mutanttien välillä suurin kerrannaisuutos todettiin mutanteissa, joissa oli Q148K tai Q148R. E138K/Q148H johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 0,92-kertaisesti, mutta E138K/Q148R johti herkkyyden pienenemiseen 12-kertaisesti ja E138K/Q148K pienensi kabotegraviiriherkkyyttä 81-kertaisesti. G140C/Q148R johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 22-kertaisesti ja G140S/Q148R taas sen pienenemiseen 12-kertaisesti. N155H ei vaikuttanut kabotegraviiriherkkyyteen, mutta N155H/Q148R johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 61-kertaisesti. Muita multippeleja mutantteja, jotka johtivat 5–10-kertaiseen kerrannaisuutokseen, ovat T66K/L74M (kerrannaisuutos 6,3), G140S/Q148K (kerrannaisuutos 5,6), G140S/Q148H (kerrannaisuutos 6,1) ja E92Q/N155H (kerrannaisuutos 5,3).

Resistenssi in vivo

HPTN 083

HPTN 083 -tutkimuksen primaarianalyysissä todettiin 13 uutta infektiota (incident infection) kabotegraviiriryhmässä ja 39 uutta infektiota tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (TDF) / emtrisitabiini (FTC) -ryhmässä. Kabotegraviiriryhmän uusista infektiosta viisi ilmentyi prep-hoitona annetun kabotegraviiri-injektiohoidon aikana, ja näistä tapauksista neljässä osallistuja oli saanut kaikki injektiot aikataulun mukaisesti ja yhdessä osallistuja oli saanut yhden injektion aikataulusta poiketen. Uusista infektiosta viisi ilmentyi ≥ 6 kuukautta viimeisen prep-hoitona annetun kabotegraviiriannoksen jälkeen ja kolme ilmentyi perorallisen aloitushoidon aikana.

HIV-genotyyppitys ja -fenotyyppitys pyrittiin tekemään ensimmäisellä käynnillä, jolla HI-viruskuorma oli > 500 kopiota/ml. Kabotegraviiriryhmän 13 osallistujasta, joilla todettiin uusi infektio, neljällä havaittiin INSTI-resistenttejä mutaatioita. TDF/FTC-ryhmässä neljällä osallistujalla havaittiin NRTI-resistenssiä (kolmella näistä moniluokkainen resistenssi); kolmessa tapauksessa kyseessä oli M184V/I ja yhdessä K65R.

Niistä viidestä osallistujasta, jotka saivat tartunnan kabotegraviirihoitoon pitkäaikaisen keskeytymisen jälkeen, yhdelläkään ei todettu INSTI-resistenttejä mutaatioita. Yhdellä viidestä osallistujasta ei pystytty määrittämään viruksen genotyyppiä eikä fenotyyppiä HIV-RNA-pitoisuuden ollessa 770 kopiota/ml. Integraasin fenotyyppin muodostaminen ei onnistunut yhdellä neljästä muusta osallistujasta. Kolmella muulla osallistujalla todettiin herkkyys kaikille INSTI-valmisteille.

Kolme osallistujaa sai tartunnan perorallisen aloitushoidon aikana ennen kabotegraviiri-injektioiden antoa. Yhdellä osallistujalla, jonka plasman kabotegraviiripitoisuutta ei pystytty määrittämään, ei havaittu INSTI-resistenttejä mutaatioita, ja todettiin herkkyys kaikille INSTI-valmisteille. Kahdella osallistujalla, joiden plasman kabotegraviiripitoisuus oli havaittavissa, todettiin INSTI-resistenttejä mutaatioita. Ensimmäisellä heistä todettiin INSTI-resistentit mutaatiot E138E/K, G140G/S, Q148R ja E157Q. Integraasin fenotyyppin muodostaminen ei onnistunut. Toisella todettiin INSTI-resistentit mutaatiot E138A ja Q148R. Tämä virus oli resistentti kabotegraviirille (kerrannaisuutos 5,92), mutta herkkä dolutegraviirille (kerrannaisuutos 1,69).

Viisi osallistujaa sai HIV-1-tartunnan huolimatta siitä, että neljä heistä sai kaikki kabotegraviiri-injektiot aikataulun mukaisesti ja yhdellä yksi injektio annettiin aikataulusta poiketen. Kahden osallistujan viruskuormat olivat liian matalat analyysia varten. Kolmannella osallistujalla ei havaittu INSTI-resistenttejä mutaatioita ensimmäisellä käynnillä, jolla viremia todettiin (viikolla 17),

mutta havaittiin R263K-mutaatio 112 vuorokautta ja 117 vuorokautta myöhemmin. Fenotyyppiä ei pystytty määrittämään päivänä 112, mutta päivänä 117 fenotyyppitys osoitti viruksen olevan herkkä sekä kabotegraviirille (kerrannaismuutos 2,32) että dolutegraviirille (kerrannaismuutos 2,29). Neljännellä osallistujalla todettiin INSTI-resistentit mutaatiot G140A ja Q148R. Fenotyyppitys osoitti resistenssin kabotegraviirille (kerrannaismuutos 13), mutta herkkyyden dolutegraviirille (kerrannaismuutos 2,09). Viidennellä osallistujalla ei havaittu INSTI-resistenttejä mutaatioita.

Todettujen 13 uuden infektion lisäksi yhdellä osallistujalla todettiin HIV-1-infektio tutkimukseenottohetkellä, eikä hänellä tuolloin todettu INSTI-resistenttejä mutaatioita. 60 vuorokautta myöhemmin hänellä todettiin kuitenkin INSTI-resistentit mutaatiot E138K ja Q148K. Fenotyyppin muodostaminen ei onnistunut.

Primaarianalyysin jälkeen toteutettiin laaja retrospektiivinen virologinen testaus HIV-tartuntojen ajankohdan tarkempaa määrittystä varten. Tulosten perusteella yhden 13 uudesta infektiosta todettiin olleen olemassa oleva infektio (prevalent infection); tämä infektio todettiin osallistujalla, joka oli saanut kabotegraviiri-injektiot aikataulun mukaisesti.

HPTN 084

HPTN 084 -tutkimuksen primaarianalyysissä todettiin 4 uutta infektiota kabotegraviiriryhmässä ja 36 uutta infektiota TDF/FTC-ryhmässä.

Kabotegraviiriryhmän uusista infektiosta kaksi todettiin injektiohoidon aikana; toisella osallistujalla kolme kabotegraviiri-injektiota oli viivästynyt aikataulusta ja kumpikaan osallistujista ei ollut käyttänyt peroraalista kabotegraviirihoitoa ohjeen mukaan.

Kaksi uutta infektiota todettiin viimeisen peroraalisen kabotegraviiriannoksen jälkeen; kumpikaan osallistuja ei ollut käyttänyt peroraalista kabotegraviirihoitoa ohjeen mukaan. Toisella osallistujalla HIV-positiivisuus todettiin ensimmäisen kerran noin 11 viikon kuluttua tutkimukseen ottamisesta ja toisella osallistujalla 57 viikon kuluttua tutkimukseen ottamisesta.

HIV-genotyyppitystä yritettiin ensimmäisellä käynnillä, jolla HI-viruskuorma oli > 500 kopiota/ml (ensimmäinen käynti, jolla viremia todettiin). HIV-genotyyppityksen tulokset saatiin kolmelle neljästä kabotegraviiriryhmän osallistujasta. Merkittäviä INSTI-resistenttejä mutaatioita ei havaittu.

HIV-genotyyppityksen tulokset saatiin 33:lle TDF/FTC-ryhmän 36 uudesta infektiosta. Yhdellä osallistujalla todettiin merkittävä NRTI-mutaatio (M184V); tällä osallistujalla todettiin myös K103N-mutaation aiheuttama NNRTI-resistenssi. Yhdeksällä muulla osallistujalla todettiin NNRTI-resistenssi (7 osallistujalla joko pelkkä K103N tai sen lisäksi E138A tai P225H; yhdellä osallistujalla pelkkä K101E; yhdellä osallistujalla pelkkä E138K).

Primaarianalyysin jälkeen toteutettiin laaja retrospektiivinen virologinen testaus HIV-1-tartuntojen ajankohdan tarkempaa määrittystä varten. Tulosten perusteella kabotegraviiria saaneiden ryhmässä yhden neljästä uudesta HIV-1-infektiosta todettiin olleen olemassa oleva infektio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Prep-hoitona annettavan kabotegraviirin tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, kaksiryhmäisessä, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Kabotegraviirin tehoa verrattiin päivittäin käytettyyn peroraaliseen tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin (TDF) / emtritsitabiiniin (FTC).

Kabotegraviirihoitoon satunnaistetut osallistujat saivat aluksi peroraalisena aloitushoitona yhden 30 mg:n kabotegraviiritabletin ja lumelääkkeen vuorokaudessa viiden viikon ajan ja sen jälkeen kabotegraviiri-injektioita lihakseen (i.m.) (yksi 600 mg injektio kuukausina 1 ja 2 ja sen jälkeen kahden kuukauden välein) sekä lumelääketabletin kerran vuorokaudessa. TDF/FTC-hoitoon satunnaistetut osallistujat saivat aluksi peroraalisesti TDF 300 mg/FTC 200 mg -valmistetta ja lumelääkettä viiden viikon ajan ja sen jälkeen peroraalisesti TDF 300 mg/FTC 200 mg -valmistetta

kerran vuorokaudessa sekä lumelääkeinjektioita (i.m.) (3 ml injektoitavaa 20 % lipidiemulsiota kuukausina 1 ja 2 ja sen jälkeen kahden kuukauden välein).

HPTN 083

HPTN 083 oli yhdenveroisuustutkimus (non-inferioriteettitutkimus), jossa 4 566 cissukupuolista miestä ja transsukupuolista naista, joilla oli seksikontakteja miesten kanssa, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko kabotegraviirihoitoa (n = 2 281) tai TDF/FTC-hoitoa (n = 2 285) sokkoutettuina tutkimuslääkevalmisteina enintään 153 viikon ajan.

Lähtötilanteessa osallistujien iän mediaani oli 26 vuotta, ja osallistujista 12 % oli transsukupuolisia naisia, 72 % oli muita kuin valkoihoisia, 67 % oli alle 30-vuotiaita ja < 1 % oli yli 60-vuotiaita.

Ensisijainen päätetapahtuma oli HIV-tartuntojen määrä osallistujilla, jotka oli satunnaistettu saamaan joko peroraalista kabotegraviiriä ja kabotegraviiri-injektioita, verrattuna peroraalista TDF/FTC-hoitoa saaneisiin (korjattuna varhaisen lopettamisen suhteen). Primaarianalyysissä todettiin kabotegraviirin paremmuus (superioriteetti) TDF/FTC-hoitoon verrattuna: kabotegraviiri pienensi HIV-tartuntariskiä 66 % TDF/FTC-hoitoon verrattuna (riskitiheyssuhde [95 % lv] 0,34 [0,18–0,62]). Jatkotestauksissa todettiin yhden infektion kabotegraviiriä saaneella osallistujalla olleen olemassa oleva infektio, minkä vuoksi tartuntariskin todettiin olevan kabotegraviirihoidossa 69 % pienempi kuin TDF/FTC-hoidossa (ks. taulukko 4).

Taulukko 4 Ensisijainen tehon päätetapahtuma: HIV-tartuntojen määrän vertailu satunnaistetussa vaiheessa HPTN 083 -tutkimuksessa (mITT, laaja retrospektiivinen virologinen testaus)

	Kabotegraviiri (N = 2 278)	TDF/FTC (N = 2 281)	Paremmuus, p-arvo
Henkilövuotta	3 211	3 193	
Uudet HIV-1-infektiot (tapahtumaa / 100 henkilövuotta)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,31 (0,16–0,58)		p = 0,0003

¹Primaarianalyysin jälkeen toteutettiin laaja retrospektiivinen virologinen testaus HIV-tartuntojen ajankohdan tarkempaa määrittämistä varten. Tulosten perusteella yhden kabotegraviiriryhmän 13 uudesta infektiosta todettiin olleen olemassa oleva infektio.

Primaarianalyysissä alkuperäinen riskitiheyssuhde (95 % lv) oli 0,34 (0,18–0,62).

Kaikkien alaryhmäanalyysien tulokset olivat yhdenmukaisia kokonaissuojavaikutuksen suhteen: uusia HIV-1-infektioita todettiin kabotegraviiriryhmään satunnaistetuilla osallistujilla vähemmän kuin TDF/FTC-ryhmään satunnaistetuilla osallistujilla (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 Uusien HIV-1-infektioiden määrä alaryhmittäin HPTN 083 -tutkimuksessa (mITT, laaja retrospektiivinen virologinen testaus)

Alaryhmä	Kabote- graviiri ilmaantuvuus / 100 henkilö- vuotta	Kabote- graviiri henkilö- vuosia	TDF/FTC ilmaantuvuus / 100 henkilö- vuotta	TDF/FTC henkilö- vuosia	Riskitiheyssuhde (95 % lv)
Ikä					
< 30 v	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15–0,59)
≥ 30 v	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08–1,84)

Alaryhmä	Kabote-graviiri ilmaantuvuus / 100 henkilö-vuotta	Kabote-graviiri henkilö-vuosia	TDF/FTC ilmaantuvuus / 100 henkilö-vuotta	TDF/FTC henkilö-vuosia	Riskitiheyssuhde (95 % lv)
Sukupuoli					
Cissukupuoliset miehet, joilla on seksi-kontakteja miesten kanssa	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16–0,64)
Transsukupuoliset naiset, joilla on seksi-kontakteja miesten kanssa	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08–1,56)
Etninen tausta (Yhdysvallat)					
Musta	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09–0,76)
Muu kuin musta	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00–2,80)
Alue					
Yhdysvallat	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07–0,60)
Latinalainen Amerikka	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17–1,35)
Aasia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08–1,82)
Afrikka	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06–6,50)

HPTN 084

HPTN 084 oli paremmuustutkimus, jossa 3 224 cissukupuolista naista satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko kabotegraviirihoitoa (n = 1 614) tai TDF/FTC-hoitoa (n = 1 610) sokkoutettuina tutkimuslääkevalmisteina enintään 153 viikon ajan.

Lähtötilanteessa osallistujien iän mediaani oli 25 vuotta, ja osallistujista > 99 % oli muita kuin valkoihoisia, > 99 % oli cissukupuolisia naisia ja 49 % oli alle 25-vuotiaita; osallistujien ikä oli enintään 45 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli HIV-tartuntojen määrä osallistujilla, jotka oli satunnaistettu saamaan joko peroraalista kabotegraviiria ja kabotegraviiri-injektioita verrattuna peroraalista TDF/FTC-hoitoa saaneisiin (korjattuna varhaisen lopettamisen suhteen). Primaarianalyysissä todettiin kabotegraviirin paremmuus (superioriteetti) ($p < 0,0001$) TDF/FTC-hoitoon verrattuna: kabotegraviiri pienensi HIV-tartuntariskiä 88 % TDF/FTC-hoitoon verrattuna (riskitiheyssuhde [95 % lv] 0,12 [0,05–0,31]). Jatkotestauksissa todettiin yhden infektion kabotegraviiria saaneella osallistujalla olleen olemassa oleva infektiio, minkä vuoksi tartuntariskin todettiin olevan kabotegraviirihoidossa 90 % pienempi kuin TDF/FTC-hoidossa (ks. taulukko 6).

Taulukko 6 Ensisijainen tehon päätetapahtuma HPTN 084 -tutkimuksessa: HIV-tartuntojen määrän vertailu satunnaistetussa vaiheessa (mITT, laaja retrospektiivinen virologinen testaus)

	Kabotegraviiri (N = 1 613)	TDF/FTC (N = 1 610)	Paremmuus, p-arvo
<u>Henkilövuotta</u>	1 960	1 946	
Uudet HIV-1-infektiot (tapahtumaa / 100 henkilövuotta)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,10 (0,04–0,27)		p < 0,0001

¹Primaarianalyysin jälkeen toteutettiin laaja retrospektiivinen virologinen testaus HIV-tartuntojen ajankohdan tarkempaa määrittämistä varten. Tulosten perusteella yhden kabotegraviiriryhmän neljästä uudesta infektiosta todettiin olleen olemassa oleva infektio.

Primaarianalyysissa varhaisen lopettamisen suhteen korjattu alkuperäinen riskitiheyssuhde (95 % lv) oli 0,12 (0,05–0,31).

Etukäteen suunniteltujen alaryhmäanalyysien tulokset olivat yhdenmukaisia kokonaissuojavaikutuksen suhteen: uusia HIV-1-infektioita todettiin kabotegraviiriryhmään satunnaistetuilla osallistujilla vähemmän kuin TDF/FTC-ryhmään satunnaistettuihin osallistujilla (ks. taulukko 7).

Taulukko 7 Uusien HIV-1-infektioiden määrä alaryhmittäin HPTN 084 -tutkimuksessa (mITT, laaja retrospektiivinen virologinen testaus)

Alaryhmä	Kabote-graviiri ilmaantuvuus / 100 henkilövuotta	Kabote-graviiri henkilövuosia	TDF/FTC ilmaantuvuus / 100 henkilövuotta	TDF/FTC henkilövuosia	Riskitiheyssuhde (95 % lv)
Ikä					
< 25 v	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03–0,46)
≥ 25 v	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02–0,49)
Paino-indeksi					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04–0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00–0,93)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Aprelude-tablettien käytöstä HIV-1-infektion ehkäisyssä alle 12 vuoden ikäisillä lapsilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kabotegraviirin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä ja HIV-tartunnan saaneilla henkilöillä, ja ADME-arvot (absorption, distribution, metabolism, excretion eli imeytyminen, jakautuminen, metabolisoituminen ja erittyminen) on havaittu samankaltaisiksi kaikissa populaatioissa.

Kabotegraviirin farmakokinetiikan vaihtelu on kohtalaista. Vaiheen I tutkimuksissa terveillä tutkittavilla tutkittavien välinen variaatiokerroin (CVb%) AUC-, C_{max}- ja C_{tau}-arvojen osalta oli 26–34 % terveillä henkilöillä tehdyissä tutkimuksissa. Tutkittavien sisäinen vaihtelu (CVw%) on vähäisempää kuin tutkittavien välinen vaihtelu.

Taulukko 8 Farmakokinetiikan parametrit, kun kabotegraviiria annettiin aikuisille suun kautta kerran vuorokaudessa

Hoitovaihe	Annostus	Geometrinen keskiarvo (5. ja 95. persentiilit) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (mikrog•h/ml)	C _{max} (mikrog/ml)	C _{tau} (mikrog/ml)
Peroraalinen aloitushoito ³	30 mg kerran vuorokaudessa	145 (93,5–224)	8,0 (5,3–11,9)	4,6 (2,8–7,5)

¹ Farmakokinetiikan parametrien arvot perustuvat populaatiofarmakokinetiikan mallien yksittäisiin jälkiestimaatteihin osallistujilla vaiheen III hoitotutkimuksissa.

² tau on antoväli: 24 tuntia perorallisella annoksella.

³ Peroraalisen aloitushoidon farmakokinetiikan parametrit kuvaavat vakaata tilaa.

Imeytyminen

Suun kautta annettu kabotegraviiri imeytyy nopeasti, ja T_{max}-ajan mediaani on 3 tuntia tablettiannoksen jälkeen. Kun valmistetta annetaan kerran vuorokaudessa, farmakokinetiikan vakaa tila saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa.

Kabotegraviiri voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kabotegraviirin biologinen hyötyosuus ei riipu aterian sisällöstä: runsasrasvaisen aterian yhteydessä kabotegraviirin AUC_(0-∞) suureni 14 % ja sen C_{max} samoin 14 % verrattuna paastotilaan. Näillä suurenemilla ei ole kliinistä merkitystä.

Kabotegraviirin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Jakautuminen

In vitro -tietojen perusteella kabotegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin. Kun valmistetta annetaan tabletteina suun kautta, sen näennäisen peroraalisen jakautumistilavuuden (V_z/F) keskiarvo plasmassa on 12,3 l. Ihmisellä kabotegraviirin arvioitu V_c/F plasmassa oli 5,27 l ja V_p/F taas 2,43 l. Nämä tilavuusestimaatit viittaavat siihen, että kabotegraviiri jakautuu jossakin määrin solunulkoiseen tilaan, kun sen biologisen hyötyosuuden oletetaan olevan suuri.

Terveillä osallistujilla (n = 15) tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että kabotegraviiria esiintyy naisten ja miesten genitaalialueella yhden lihakseen annetun 600 mg:n annoksen jälkeen.

Kabotegraviiripitoisuuden mediaani päivänä 3 (varhaisin farmakokineettinen kudospäyte) oli kohdunkaulan kudospäyteessä 0,49 mikrog/ml, kohdunkaulan ja emättimen eritenäytteessä 0,29 mikrog/ml, emättimen kudospäyteessä 0,37 mikrog/ml, peräsuolen kudospäyteessä 0,32 mikrog/ml ja peräsuolen eritenäytteessä 0,69 mikrog/ml. Nämä pitoisuudet ovat *in vitro* PA-IC90-tasoa suuremmat.

In vitro kabotegraviiri ei ollut orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1), OATP2B1:n eikä OATP1B3:n substraatti eikä orgaanisten kationien kuljettajaproteiinin (OCT1) substraatti.

Biotransformaatio

Kabotegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähemmässä määrin UGT1A9-välitteisesti. Tärkein plasmassa kiertävä yhdiste on kabotegraviiri, ja > 90 % plasman kaikista radiohiilestä on kabotegraviirin muodossa. Kun kabotegraviiria annetaan suun kautta ihmiselle, se eliminoituu lähinnä metaboloitumalla; vain pieni osa eliminoituu muuttumattomana kabotegraviirina munuaisteitse (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 47 % erittyy muuttumattomana kabotegraviirina ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä lääkevalmisteesta vai sappeen erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua suolen lumenissa takaisin lähtöaineeksi. Kabotegraviiria todettiin pohjukaissuolen sappinäytteissä. Myös glukuronidimetaboliittia todettiin joissakin, joskaan ei kaikissa, pohjukaissuolen

sappinäytteissä. Koko suun kautta annetusta annoksesta 27 % erittyy virtsaan, lähinnä glukuronidimetaboliittina (75 % virtsan radioaktiivisuudesta, 20 % koko annoksesta).

Kabotegraviiri ei estä kliinisesti merkittävästi seuraavien entsyymien ja kuljettajien toimintaa: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ja UGT2B17, P-gp, BCRP, sappihappojen ulosvirtauspumppu (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE-kuljettajaproteiini (multidrug and toxin extrusion transporter) 1, MATE 2-K, monilääkeresistenssiproteiini (MRP) 2 tai MRP4.

Eliminaatio

Kabotegraviirin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on 41 h ja sen näennäinen puhdistuma (CL/F) on 0,21 l/h.

Polymorfismit

Terveillä henkilöillä ja HIV-positiivisilla tutkittavilla toteutettujen tutkimusten meta-analyysin mukaan kabotegraviirin vakaan tilan AUC, C_{max} , ja C_{tau} olivat keskimäärin 1,3–1,5-kertaisesti suuremmat tutkittavilla, joiden UGT1A1-genotyyppi johti kabotegraviirin hitaaseen metaboloitumiseen, kuin tutkittavilla, joiden genotyyppiin liittyi normaali UGT1A1-metabolia. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Annosta ei tarvitse muuttaa henkilöille, joilla on UGT1A1-polymorfismeja.

Eritisyryhmät

Sukupuoli

Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä sukupuolen ei todettu vaikuttaneen kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä etnisen taustan ei todettu vaikuttaneen kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa etnisen taustan perusteella.

Painoindeksi

Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä painoindeksin ei todettu vaikuttaneen kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa painoindeksin perusteella.

Nuoret

Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja altistuksessa kabotegraviirin kehitysohjelmaan osallistuneiden nuorten ja HIV-1-tartunnan saaneiden tai tartuntaa saamattomien aikuisten osallistujien välillä, joten annosta ei tarvitse muuttaa nuorille, jotka painavat ≥ 35 kg.

Taulukko 9 Farmakokinetiikan parametrit, kun kabotegraviiria annetaan suun kautta kerran vuorokaudessa nuorille, joiden ikä on ≥ 12 – < 18 vuotta (ja paino ≥ 35 kg)

Hoitovaihe	Annostus	Geometrinen keskiarvo (5. ja 95. persentiilit) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (mikrog•h/ml)	C_{max} (mikrog/ml)	C_{tau} (mikrog/ml)
Peroraalinen aloitushoito ^c	30 mg kerran vuorokaudessa	203 (136, 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Farmakokinetiikan parametrien arvot perustuvat populaatiofarmakokinetiikan mallien yksittäisiin post-hoc -arviointeihin koskien sekä HIV-1-positiivisten nuorten populaatiota (n = 147), paino 35,2–98,5 kg, että HIV-1-negatiivisten nuorten populaatiota (n = 62), paino 39,9–167 kg.

^b tau on antoväli: 24 tuntia peroraalisella annoksella.

^c Perorallisen aloitushoidon farmakokinetiikan parametrit kuvaavat vakaata tilaa.

Pediatriset potilaat

Kabotegraviirin farmakokineettisiä tietoja ja annostelusuosituksia alle 12-vuotiaille lapsille tai alle 35 kg painaville henkilöille ei ole ilmoitettu.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttaneen kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen. Kabotegraviirin farmakokinetiikasta yli 65 vuoden ikäisillä tutkittavilla on niukasti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia (kreatiinipuhdistuma $\geq 15 - < 30$ ml/min eikä dialyysihoitoa) verrattiin samankaltaisiin terveisiin henkilöihin. Annosta ei tarvitse muuttaa henkilöille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (jotka eivät saa dialyysihoitoa). Kabotegraviiria ei ole tutkittu dialyysihoitoa saavilla henkilöillä.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia verrattiin samankaltaisiin terveisiin henkilöihin. Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (Child–Pugh-luokka A tai B). Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta kabotegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Kabotegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkässoluja, eikä jyrsijöiden mikrotumatestissä *in vivo*. Kabotegraviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, kun rotille annettiin suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk kabotegraviiria (> 20 kertaa ihmisen altistus suurinta suositusannosta [30 mg/vrk suun kautta] käytettäessä).

Alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksessa ei todettu kehitykseen kohdistuvia haittoja, kun kabotegraviiria annettiin suun kautta tiineille kaniineille enintään emolle toksisina annoksina (2 000 mg/kg/vrk; 0,66 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla perorallisilla suositusannoksilla) tai tiineille rotille enintään annoksella 1 000 mg/kg/vrk (> 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla perorallisilla suositusannoksilla). Rotalla todettiin sikiöiden kasvun muutoksia (painon laskua) perorallisella annoksella 1 000 mg/kg/vrk. Tiineillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että kabotegraviiri läpäisee istukan ja on todettavissa sikiön kudoksissa.

Rotalla tehdyissä pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa kabotegraviiri toistettavasti viivästytti synnytyksen käynnistymistä ja suurensi kuolleena syntyneiden poikasten määrää ja vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta perorallisella annoksella 1 000 mg/kg/vrk (> 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla perorallisilla suositusannoksilla). Pienempään kabotegraviiriannokseen, 5 mg/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla perorallisilla suositusannoksilla), ei liittynyt synnytyksen viivästyminen eikä vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Kaniini- ja rottatutkimuksissa sikiöiden syntymä sektiolle ei vaikuttanut eloonjäämistuloksiin. Altistussuhteen vuoksi ilmiön merkitystä ihmisille ei tunneta.

Toistuvaisannosten toksisuus

Suurten kabotegraviiriannosten pitkäaikaisen päivittäisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla peroraalisilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto 39 viikkoa). Lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia ei todettu, kun peroraalinen kabotegraviiriannos oli rotalla enintään 1 000 mg/kg/vrk ja apinalla enintään 500 mg/kg/vrk.

14 vuorokauden ja 28 vuorokauden pituisissa toksisuustutkimuksissa apinalla todettiin ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia (painon laskua, oksentelua, löysiä/vetisiä ulosteita ja keskivaikeaa tai vaikeaa nestehukkaa). Ne johtuivat lääkevalmisteen paikallisesta annosta (suun kautta) eivätkä systeemisestä toksisuudesta.

3 kuukauden pituisessa rottatutkimuksessa kabotegraviiria annettiin kerran kuukaudessa injektiona ihon alle (annos enintään 100 mg/kg), kerran kuukaudessa injektiona lihakseen (annos enintään 75 mg/kg) tai kerran viikossa injektiona ihon alle (annos 100 mg/kg). Tutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia eikä uusia kohde-elintoksisuuksia (kun altistus oli > 49 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmalla suositusannoksella eli 600 mg:n annoksella lihakseen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi (E464)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen korkki ja polyeteenipinnoitettu, induktiokuumasaumattu tiiviste. Yhdessä purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1760/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Injektioneste, depotsuspensio

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

Kalvopäällysteiset tabletit

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen APRETUDE-valmisteen markkinoilletuloa jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava paikallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintä- ja jakelukanavista ja muista ohjelmaan liittyvistä näkökohdista.

Tavanomaisten riskien minimointiin tähtäävien toimien tueksi suunnitellut koulutusmateriaalit on tarkoitettu lisäämään tietoisuutta HIV-serokonversioon, resistenssin kehittymiseen ja lääkitysvirheisiin, kuten APRETUDE-valmistetta käyttävien henkilöiden huonoon sitoutumiseen liittyvistä riskeistä, näiden riskien pienentämiseksi sekä tarjoamaan opastusta ja tietoa valmistetta määrääville ja käyttäville henkilöille.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että seuraavat materiaalit sisältävä koulutuspaketti on kaikkien APRETUDE-valmistetta mahdollisesti määräävien terveydenhuollon ammattilaisten ja APRETUDE-valmistetta HIV-riskin takia käyttävien henkilöiden saatavilla kaikissa jäsenvaltioissa, joissa APRETUDE on markkinoilla:

- Opas lääkärille
- Opas henkilöille, joilla on HIV-riski
- Lääkärin tarkistuslista
- Muistutuskortti henkilöille, joilla on HIV-riski

Altistusta edeltävänä estohoitona (prep-hoito) käytettävää APRETUDE-valmistetta koskevien, riskien minimointiin tähtäävien lisätoimenpiteiden oleellisin sisältö esitetään alla.

Lääkäreille tarkoitettun oppaan on sisällettävä seuraavat tiedot:

- Tiedot APRETUDE-valmisteen käytöstä altistusta edeltävänä estohoitona osana kokonaisvaltaista HIV-1-tartunnan ehkäisystrategiaa, johon sisältyvät myös muut HIV-1-tartunnan ehkäisytöimenpiteet (kuten tieto HIV-1-statuksesta, muiden sukupuoliteitse tarttuvien tautien säännöllinen testaus, kondomin käyttö).
- Muistutus siitä, että APRETUDE-valmistetta saa käyttää HIV-1-tartuntariskin pienentämiseen ainoastaan henkilöillä, joiden on vahvistettu olevan HIV-negatiivisia.
- Kun APRETUDE-valmistetta käytetään altistusta edeltävänä estohoitona, henkilöiden HIV-negatiivisuus on varmistettava uudelleen ennen jokaista injeksiota.
- HIV-1-status on varmistettava uudelleen, jos henkilöllä on akuuttiin virusinfektioon sopivia kliinisiä oireita ja jos on syytä epäillä hiljattain (< 1 kk) tapahtunutta HIV-altistusta.
- Tiedot APRETUDE-resistenssin kehittymisen mahdollisuudesta, jos henkilö saa HIV-1-tartunnan joko ennen APRETUDE-hoitoa, hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.
- Retroviruslääkityksen (ART) aloittaminen on tärkeää, jos henkilöllä on epäilty tai varmistettu HIV-1-diagnoosi.
- APRETUDE ei riitä yksinään antiretroviraaliseksihoitoksi HIV-1:n hoidossa, ja resistenttejä mutaatioita on ilmaantunut henkilöillä, joiden HIV-1-tartuntaa ei ole havaittu ja jotka ovat käyttäneet pelkästään APRETUDE-hoitoa.
- Muiden, lyhytvaikutteisten prep-valmisteiden käyttöä on harkittava APRETUDE-injektiohoidon lopettamisen jälkeen henkilöille, joilla on edelleen HIV-tartuntariski. Tällaisen valmisteen käyttö on aloitettava kahden kuukauden kuluessa viimeisestä APRETUDE-injektiosta.

- Valmistetta käyttäviä henkilöitä on ohjeistettava säännöllisesti noudattamaan tarkasti APREUDE-valmisteen suositeltua antoaikataulua/käyntiaikataulua HIV-1-tartunnan ja resistenssin kehittymisen riskien pienentämiseksi.

Lääkärin tarkistuslistan on sisällettävä muistutukset arvioinneista ja neuvonnasta aloitus- ja seurantakäynneillä, mukaan lukien:

- Testaus HIV-1-negatiivisen statuksen varmistamiseksi uudelleen jokaisella injektioikäynnillä APREUDE-resistenssin kehittymisen riskin minimoimiseksi.
- HIV-1-statuksen varmistaminen uudelleen, jos henkilöllä on akuuttiin virusinfektioon sopivia kliinisiä oireita ja jos on syytä epäillä hiljattain (< 1 kk) tapahtunutta HIV-1-altistusta.
- Retroviruslääkityksen (ART) aloitus, jos henkilöllä on epäilty tai varmistettu HIV-1-diagnoosi.
- Keskustelu toistetusti APREUDE-valmisteen suositellun antoaikataulun/käyntiaikataulun noudattamisen tärkeydestä HIV-1-tartunnan ja mahdollisen resistenssin kehittymisen riskien pienentämiseksi.
- Sen painottaminen, että altistusta edeltävänä estohoitona käytettävä APREUDE on osa kokonaisvaltaista HIV-1-tartunnan ehkäisystrategiaa, johon sisältyvät myös muut HIV-1-tartunnan ehkäisytöimenpiteet (kuten tieto HIV-1-statuksesta, muiden sukupuoliteitse tarttuvien tautien säännöllinen testaus, kondomin käyttö).
- Muiden, lyhytvaikutteisten prep-valmisteiden käytön harkinta APREUDE-injektiohoidon lopettamisen jälkeen henkilöille, joilla on edelleen HIV-tartuntariski. Tällaisen valmisteen käyttö on aloitettava kahden kuukauden kuluessa viimeisestä APREUDE-injektiosta.

Henkilöille, joilla on HIV-1-tartuntariski, tarkoitetun oppaan on sisällettävä seuraavat tiedot:

Tärkeitä tiedot, jotka henkilön on tiedettävä ennen APREUDE-valmisteen käytön aloitusta, valmisteen käytön aikana ja valmisteen käytön lopettamisen jälkeen:

- Vaatimukset, jotka liittyvät altistusta edeltävänä estohoitona käytettävän APREUDE-valmisteen käyttöön osana kokonaisvaltaista HIV-1-tartunnan ehkäisystrategiaa, johon sisältyvät myös muut HIV-1-tartunnan ehkäisytöimenpiteet (kuten tieto HIV-1-statuksesta, muiden sukupuoliteitse tarttuvien tautien säännöllinen testaus, kondomin käyttö).
- Muistutus siitä, että APREUDE-valmistetta saa käyttää HIV-1-tartuntariskin pienentämiseen vain henkilöillä, joiden on varmistettu olevan HIV-negatiivisia.
- Kun APREUDE-valmistetta käytetään altistusta edeltävänä estohoitona, henkilöiden HIV-negatiivisuus on varmistettava uudelleen ennen jokaista injektiota.
- Lääkärille on tärkeää ilmoittaa, jos on syytä epäillä hiljattain (< 1 kk) tapahtunutta HIV-1-altistusta.
- APREUDE ei yksinään riitä HIV-1:n hoidoksi.
- Antoaikataulun/käyntiaikataulun tarkka noudattaminen on erittäin tärkeää HIV-1-tartunnan ja mahdollisen resistenssin kehittymisen riskien pienentämiseksi.
- Muita lyhytvaikutteisia prep-hoitoja on harkittava, jos APREUDE-hoito lopetetaan ja HIV-tartunnan riski on edelleen olemassa.

Henkilöille, joilla on HIV-1-tartuntariski, tarkoitetun muistutuskortin on sisällettävä seuraavat tiedot:

- Seuraavan APREUDE-injektioikäynnin päivämäärä.
- Muistutus antoaikataulun/käyntiaikataulun tarkan noudattamisen tärkeydestä HIV-1-tartunnan ja mahdollisen resistenssin kehittymisen riskien pienentämiseksi.
- Muistutus siitä, että altistusta edeltävänä estohoitona käytettävä APREUDE-valmiste on osa kokonaisvaltaista HIV-1-tartunnan ehkäisystrategiaa, johon sisältyvät myös muut HIV-1-tartunnan ehkäisytöimenpiteet (kuten tieto HIV-1-statuksesta, muiden sukupuoliteitse tarttuvien tautien säännöllinen testaus, kondomin käyttö).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – INJEKTIONESTE, 600 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Apretude 600 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 600 mg kabotegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia aineita: mannitoli, polysorbaatti 20, makrogoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, depotsuspensio

Sisältö: 1 injektiopullo

Sisältö: 25 injektiopulloa

3 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lihakseen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI – INJEKTIONESTE, 600 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Apretude 600 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Apretude 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg kabotegraviiria (natriumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1760/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

apretude

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI – TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Apretude 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg kabotegraviiria (natriumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1760/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Apretude 600 mg injektioneste, depotsuspensio kabotegraviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Apretude on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Apretudea
3. Miten Apretude annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Apretuden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Apretude on ja mihin sitä käytetään

Apretuden vaikuttava aine on kabotegraviiri. Kabotegraviiri kuuluu integraasinestäjiksi (INI) kutsuttujen retroviruslääkkeiden ryhmään.

Apretudea käytetään HIV-1-tartunnan ehkäisyyn aikuisilla ja nuorilla, joiden paino on vähintään 35 kg ja joilla on suurentunut tartuntariski. Tällaista hoitoa kutsutaan altistusta edeltäväksi estohoidoksi eli **prep-hoidoksi** (ks. kohta 2). Sitä käytetään yhdistettynä turvaseksikäytäntöihin, kuten kondomin käyttöön.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Apretudea

Älä käytä Apretudea:

- jos sinulla on esiintynyt aiemmin vaikeaa ihottumaa, ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia.
- jos olet **allerginen** kabotegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **HIV-positiivinen** tai et tiedä, oletko HIV-positiivinen. Apretude voi pienentää HIV-tartunnan riskiä vain ennen kuin tartunta on tapahtunut. **Sinun on käytävä HIV-testissä** varmistaaksesi, että olet HIV-negatiivinen, ennen kuin aloitat Apretuden käytön.
- jos käytät **jotakin seuraavista lääkkeistä**:
 - *karbamatsiini, okskarbatsiini, fenytoiini, fenobarbitaali* (epilepsian hoitoon ja epilepsiakohtausten ehkäisyyn).
 - *rifampisiini tai rifapentiini* (eräiden bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon).

Nämä lääkkeet heikentävät Apretuden tehoa vähentämällä sen määrää veressä.

➔ **Kerro lääkärille**, jos arvelet näiden kohtien koskevan sinua tai jos et ole varma asiasta.

Varoitukset ja varotoimet

Pelkkä Apretuden käyttö ei välttämättä suojaa HIV-tartunnalta.

HIV-infektio tarttuu seksikontaktissa HIV-positiivisen henkilön kanssa tai HI-virusta sisältävästä verestä. Vaikka Apretude pienentää tartuntariskiä, voit silti saada HIV-tartunnan käyttäessäsi tätä lääkettä.

Pienennä HIV-tartunnan riskiä myös seuraavilla tavoilla:

- **Käy sukupuolitauteistestissä** lääkärin ohjeen mukaisesti. Muut sukupuolitaudit saattavat lisätä HIV-tartunnan riskiä.
- **Käytä kondomia** suuseksissä ja yhdynnässä.
- Älä käytä yhteisiä tai käytettyjä neuloja tai muita suonensisäisten huumeiden pistämisvälineitä.
- Älä käytä yhteisiä hygieniavälineitä, joissa voi olla verta tai muita eritteitä (esimerkiksi partaterät ja hammasharjat).

Keskustele lääkärin kanssa muista tavoista, joilla voit pienentää HIV-tartunnan riskiä.

Pienennä HIV-tartunnan riskiä:

Tälle lääkkeelle voi kehittyä resistenssi, jos saat HIV-tartunnan. Se tarkoittaa, että lääke ei ehkäise HIV-tartuntaa. Jotta tämä riski olisi mahdollisimman pieni ja jotta lääke estäisi HIV-tartunnan, on tärkeää, että:

- **käyt sovituilla käynneillä** saadaksesi Apretude-pistoksesi. Keskustele lääkärin kanssa, jos aiot lopettaa pistosten ottamisen, koska se voi suurentaa riskiäsi saada HIV-tartunta. Jos lopetat valmisteen käytön tai Apretude-pistoksesi myöhästyy, sinun on käytettävä muita lääkkeitä tai varotoimia HIV-riskisi pienentämiseen ja mahdollisen virusresistenssin kehittymisen estämiseen.
- **käyt HIV-testissä** lääkärin ohjeen mukaan. Testissä on käytävä säännöllisesti, jotta voidaan varmistaa, että olet HIV-1-negatiivinen käyttäessäsi Apretudea.
- **kerrot lääkärille heti**, jos epäilet mahdollisesti saaneesi HIV-tartunnan (tartunta voi muistuttaa tavallista flunssaa). Lääkäri voi määrätä lisätestejä varmistukseksi, että olet edelleen HIV-negatiivinen.

Apretude-pistos on pitkävaikutteinen lääke

Jos lopetat Apretude-pistosten ottamisen, kabotegraviiria pysyy elimistössäsi jopa vuoden ajan viimeisen pistoksen jälkeen. **Sitä ei kuitenkaan ole tarpeeksi, jotta se suojaisi tartunnalta.**

On tärkeää, että käyt sovituilla vastaanottokäynneillä saamassa Apretude-pistoksesi. Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet prep-hoidon lopettamista.

Kun lopetat Apretude-pistosten ottamisen, sinun on mahdollisesti käytettävä muita lääkkeitä tai muita turvaseksivarotoimia pienentääksesi HIV-tartunnan riskiä.

Maksavaivat

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin maksavaiva. Tarkempi seuranta saattaa olla tarpeen. (Ks. myös kohta 4, *Melko harvinaiset haittavaikutukset*.)

Nuoret

Lääkäri keskustelee kanssasi mielenterveyteesi liittyvistä asioista ennen kuin käytät Apretudea sekä Apretuden käytön aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla on mielenterveysongelmia, koska saatat tarvita tarkempaa seurantaa (ks. myös kohta 4).

Vaikeat iho reaktiot

Vakavia ihoreaktioita, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysia, on raportoitu hyvin harvoin Apretuden käytön yhteydessä. Lopeta Apretuden käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin jos havaitset mitään oireita, jotka liittyvät näihin vakaviin iho-oireisiin

➔ **Lue tiedot** tämän pakkausselosteen kohdasta 4. ("Mahdolliset haittavaikutukset").

Allerginen reaktio

Apretude sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, myös kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. *yliherkkyyssreaktion*. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin oireisiin ja löydöksiin on kiinnitettävä huomiota, kun saat Apretudea.

➔ **Lue tiedot kohdasta** "Mahdolliset haittavaikutukset" tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 35 kg painaville lapsille tai nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tällaisilla henkilöillä.

Muut lääkevalmisteet ja Apretude

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa Apretuden tehoon tai suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä. Apretude voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Apretudea ei saa antaa joidenkin muiden lääkkeiden kanssa, koska ne voivat vaikuttaa Apretuden tehoon (ks. kohta 2, "Älä käytä Apretudea"). Näitä ovat mm.:

- *karbamatsapiini, okskarbatsapiini, fenytoiini, fenobarbitaali* (epilepsian hoitoon ja epilepsiakohtausten ehkäisyyn).
- *rifampisiini tai rifapentiini* (eräiden bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon).

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista:

- **rifabutiini** (joidenkin bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon). Saatat tarvita Apretude-pistoksia tavallista useammin.

➔ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät tätä lääkettä. Lääkäri saattaa järjestää sinulle ylimääräisiä kontrollikäyntejä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Raskaus

Apretuden käyttöä ei suositella raskauden aikana. Apretuden vaikutusta raskauteen ei tunneta. Keskustele lääkärin kanssa, jos saatat tulla raskaaksi, jos suunnittelet lapsen hankkimista tai jos tulet raskaaksi. Älä lopeta Apretuden antamista varten sovittuja käyntejä keskustelematta lääkärin kanssa. Lääkäri arvioi Apretuden aloittamisesta/jatkamisesta saamasi hyödyn ja mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö Apretuden sisältämät aineet rintamaitoon. Kabotegraviiria saattaa kuitenkin kulkeutua rintamaitoon jopa 12 kuukauden ajan viimeisen Apretude-pistoksen jälkeen. Jos imetät tai aiot imettää, kysy asiasta lääkäriltä. Lääkäri arvioi imetyksestä sinulle ja lapsellesi koituvat hyödyt ja riskit.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Apretude voi aiheuttaa huimausta tai muita haittavaikutuksia, jotka voivat huonontaa tarkkaavuuttasi.

➔ **Älä aja eikä käytä koneita**, ellei ole varma, ettei tarkkaavuutesi ole heikentynyt.

3. Miten Apretude annetaan

Lääke annetaan 600 mg:n pistoksena. Sairaanhoidaja tai lääkäri pistää Apretuden pakaralihakseen.

HIV-testisi on oltava negatiivinen ennen kuin sinulle annetaan Apretudea.

Saat toisen annoksen Apretudea yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä. Toisen annoksen jälkeen saat yhden Apretude-pistoksen kahden kuukauden välein.

Ennen Apretude-pistoshoidon aloittamista on mahdollista sopia lääkärin kanssa, että käytät ensin kabotegraviiritabletteja (tätä sanotaan *peroraaliseksi eli suun kautta otettavaksi aloitushoidoksi*). Aloitushoidon avulla sinä ja lääkärisi voitte arvioida pistoshoidon sopivuutta sinulle.

Jos aloitat ensin tablettihoitoa:

- sinun on otettava yksi 30 mg:n Apretude-tabletti kerran vuorokaudessa noin yhden kuukauden ajan
- sinun on saatava ensimmäinen pistos viimeisen tabletin ottopäivänä tai enintään kolmen vuorokauden kuluessa siitä
- tämän jälkeen saat pistoksen 2 kuukauden välein.

Pistosajakaava, kun lääke annetaan 2 kuukauden välein

Ajankohta	Lääke
Ensimmäinen ja toinen pistos, 1 kuukauden välein	Apretude 600 mg
Kolmas ja sitä seuraavat pistokset, 2 kuukauden välein	Apretude 600 mg

Jos saat enemmän Apretude-injektionestettä kuin sinun pitäisi

Lääkäri tai hoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, joten on hyvin epätodennäköistä, että saisit liian suuren annoksen. Jos pelkää saaneesi liian suuren annoksen, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, niin sinua hoidetaan tarpeen mukaan.

Jos Apretude-pistos jää väliin

Ota heti yhteys lääkäriin ja sovi uusi käyntiaika.

On tärkeää käydä sovitulla käynneillä, jotta saat pistoksesi ja HIV-tartunnan riskiä voidaan pienentää (ks. kohta 2). Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet lopettavasi Apretuden käytön.

Keskustele lääkärin kanssa, jos arvelet, että et voi ottaa Apretude-pistostasi tavanomaisena ajankohtana. Lääkäri saattaa suositella, että käytät sen sijasta kabotegraviiritabletteja, kunnes pystyt taas ottamaan Apretude-pistoksen.

Älä lopeta Apretude-pistosten ottamista kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä.

Ota Apretude-pistoksia niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Jos lopetat Apretuden käytön ja sinulla on edelleen HIV-tartunnan riski, lääkärin on aloitettava sinulle toinen prep-lääkehoito kahden kuukauden kuluessa viimeisestä Apretude-pistoksesta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Apretuden käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin jos huomaat seuraavia oireita:

- punertavia, ei kohollaan olevia, maalitaulua muistuttavia tai rengasmaisia läiskiä vartalon iholla, joissa on usein keskellä rakkuloita, ihon kuoriutumista, haavaumia suussa, kurkussa, nenässä, sukuelinten alueella ja silmissä. Nämä vakavat ihottumat voi alkaa kuumeella tai flunssan kaltaisilla oireilla (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Nämä vakavat ihoreaktiot ovat hyvin harvinaisia (voi esiintyä **enintään 1:llä ihmisellä 10 000:sta**).

Allergiset reaktiot

Apretude sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, myös kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. yliherkkyyssreaktion.

Jos saat jonkin seuraavista oireista:

- ihottuma
- kuume
- energian puute (*uupumus*)
- turvotus, joskus kasvojen tai nielun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- lihas- tai nivelsärky.

➔ **Hakeudu heti lääkäriin.** Lääkäri saattaa määrätä maksa- tai munuaistutkimuksia tai verikokeita, ja Apretude-hoito saatetaan lopettaa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- ripuli
- pistoskohdan reaktiot
 - hyvin yleiset: kipu (joka voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa tilapäisiä vaikeuksia kävelyssä) ja epämukavuus, kova massa (kovettuma) tai kyhmy
 - yleiset: punoitus, kutina, turvotus, kuumotus, tunnottomuus tai mustelmanmuodostus (värimuutoksia tai verenpurkauma ihon alla)
 - melko harvinaiset: märkäpesäke
- kuumuuden tunne (kuume)
- verikokeissa näkyvät maksan toiminnan muutokset (transaminaasiarvojen suureneminen).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- masennus
- ahdistuneisuus
- poikkeavat unet
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- huimaus
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- ilmavaivat
- ihottuma
- lihaskipu
- energian puute (*uupumus*)
- yleinen huonovointisuus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- itsemurhayritys
- itsemurha-ajatukset (erityisesti henkilöillä, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- nokkosihottuma
- turvotus (angioedeema), joskus kasvojen tai nielun turpoaminen, joka voi vaikeuttaa hengittämistä
- uneliaisuus
- painon nousu
- pyörrytys pistoksen aikana tai sen jälkeen (vasovagaaliset reaktiot). Tämä voi johtaa pyörtymiseen.
- maksavaurio (maksatoksisuus). Merkkejä voivat olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen, ruokahaluttomuus, kutina, vatsan aristus, vaaleat ulosteet tai epätavallisen tumma virtsa.
- verikokeissa näkyvä veren bilirubiiniarvon suureneminen. Bilirubiini on veren punasolujen hajoamistuote.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Apretuden säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkäri tai sairaanhoitaja vastaa tämän lääkkeen oikeasta säilyttämisestä.

Ei saa jäätyä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Apretude sisältää

Vaikuttava aine on kabotegraviiri.

Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg kabotegraviiria.

Muut aineet ovat:

Mannitoli (E421)

Polysorbaatti 20 (E432)

Makrogoli (E1521)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kabotegraviiri on valkoinen tai hennon vaaleanpunainen suspensio, joka on pakattu ruskeaan, lasiseen injektiopulloon. Injektiopullossa on kumitulppa ja alumiinisinetti, jossa on muovinen nostokorkki.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Apretude

600 mg

injektioneste, depotsuspensio

Kabotegraviiri

Lihakseen

Käyttöohje

3 ml

Perustiedot

Jokaisella käynnillä annetaan yksi injektio: kabotegraviiri 3 ml (600 mg).

Kabotegraviiri on suspensio, jota ei tarvitse jatkolaimentaa eikä saattaa käyttöön.

Kabotegraviiri on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen. Se on annettava pakaralihakseen.

Huom. Ventrogluteaalista antoa suositellaan.



Säilytystiedot

• Säilytysolosuhteet on kerrottu pakkauksessa.

Ei saa jäätyä.

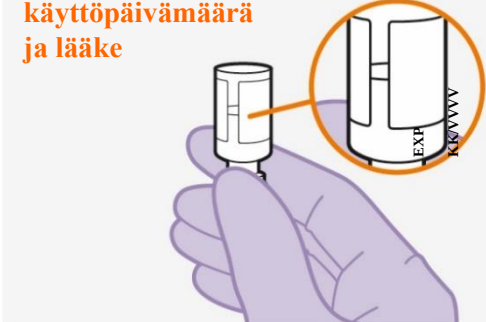
Injektion valmisteluun

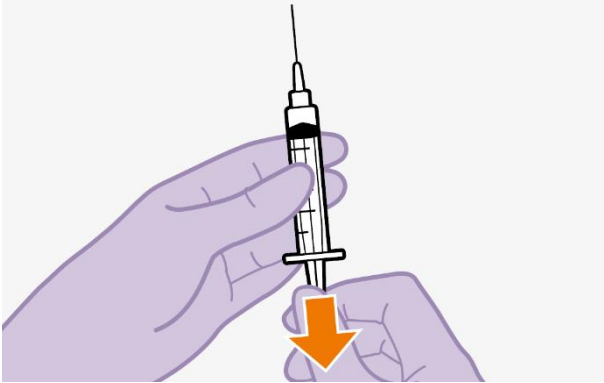
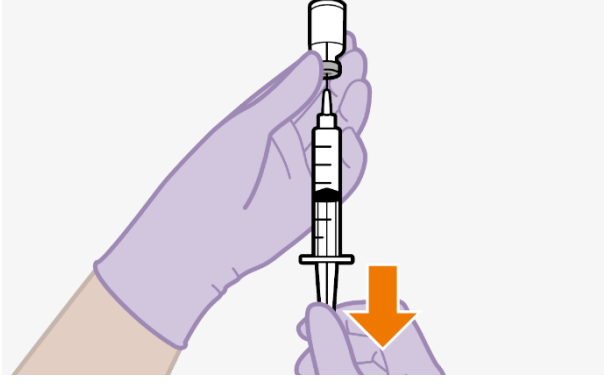
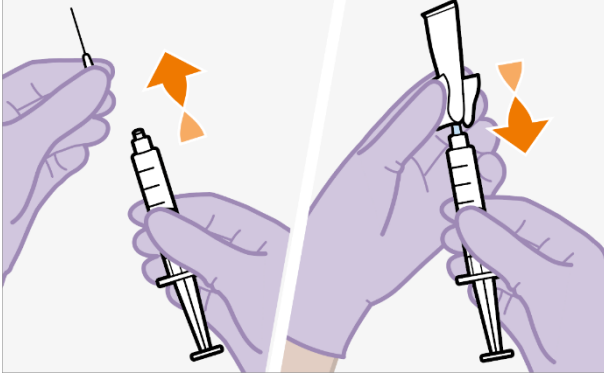
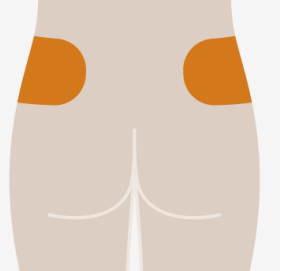
- 1 Luer lock -ruisku (5 ml)
- 1 Luer lock -aspiraationeula tai aspiraatiolaite (suspension vetämiseen pullosta ruiskuun)

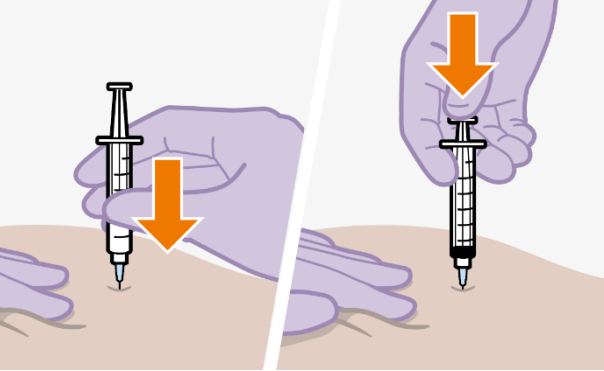
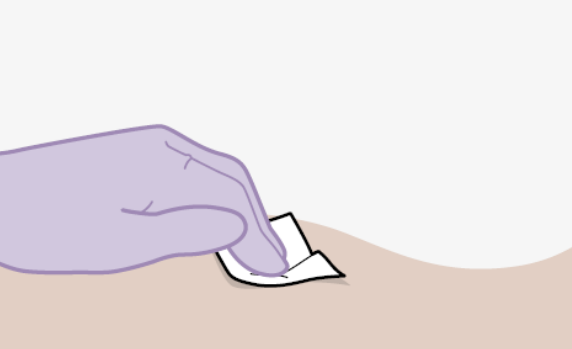
Injektion antoon

- 1 Luer lock -neula (käytä turvaneulaa, jos mahdollista), 23 G, 1,5 tuumaa

Injektioneulan pituuden valinnassa on otettava huomioon potilaan ruumiinrakenne ja käytettävä lääketieteellistä harkintaa.

Muut tarvittavat tarvikkeet:	
• Tehdaspuhtaat käsiin • 2 desinfiointipyyhettä • 1 sideharsotaitos • Sopiva terävän jätteen säiliö	
Valmistelu	
1. Tarkasta injektiopullo	
Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä ja lääke 	• Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. • Tarkasta injektiopullo. Älä käytä valmistetta, jos siinä näkyy vierasainetta. Huom. Kabotegraviiri-injektiopullon lasi on rusehtavaa.
2. Ravista huolellisesti	
10 s 	• Pidä tiukasti kiinni injektiopullosta ja ravistele sitä voimakkaasti 10 sekunnin ajan kuvan mukaisella tavalla. • Käännä injektiopullo ylösalaisin ja tarkasta, että se on suspensoitunut uudelleen. Valmisteen tulisi näyttää homogeeniselta. Jos suspensio ei ole homogeenista, ravistele injektiopulloa uudelleen. • Pienet ilmakuplat ovat normaaleja. • Poista injektiopullon korkki. • Pyyhi kumitulppa alkoholipyyhkeellä. Älä anna minkään koskettaa kumitulppaa sen jälkeen kun se on pyyhitty.

3. Valmistele ruisku ja neula 	• Jatka injektion valmistelua paikallisten ohjeiden mukaisesti. • Esimerkki: kiinnitä aspiraationeula ruiskuun. • On suositeltavaa injisoida 1 ml ilmaa injektiopulloon, jotta tarvittava määrä lääkeainetta saadaan vedettyä ruiskuun.
4. Vedä injektioneste hitaasti ruiskuun 	• Käännä ruisku ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä hitaasti mahdollisimman paljon nestettä ruiskuun. Nestettä saattaa olla enemmän kuin annoksen mukainen määrä. Huom. Tarkista, että suspensio näyttää homogeeniselta ja on väriltään valkoista tai vaaleanpunertavaa.
5. Kiinnitä injektioneula 	• Avaa neulan pakkaus osittain, jotta neulan kanta paljastuu. • Pidä ruiskua pystysuorassa ja kierrä ruisku napakasti kiinni injektioneulaan. • Kiinnitä injektioneula. • Poista neulan pakkaus.
Injektio	
6. Valmistele injektiokohta  Ventrogluteaalinen  Dorsogluteaalinen	Injektiot on annettava pakaralihakseen. Valitse seuraavista injektiokohdista: • Ventrogluteaalinen (suositeltu) • Dorsogluteaalinen (ulompi yläneljännes) Huom. Vain pakaralihakseen. Ei saa injisoida laskimoon.

7. Poista ylimääräinen neste	
	• Vedä injektioneulan korkki pois. • Pidä ruiskua neula ylöspäin. Paina mäntä 3 ml:n annoksen kohdalle. Näin poistat ylimääräisen nesteen ja mahdolliset ilmakuplat. Huom. Puhdista injektiokohta alkoholipyyhkeellä. Anna ihon kuivua ennen kuin jatkat.
8. Venytä ihoa	
	Käytä injektiossa Z-tekniikkaa, jolla minimoidaan lääkkeen vuotaminen injektiokohdasta. • Vedä injektiokohdan ihoa napakasti syrjään, jotta iho siirtyy noin 2,5 cm. • Pidä ihoa tässä asennossa injektion ajan.
9. Pistä annos	
	• Vie neula ihoon joko kokonaan tai niin syväälle, että se yltyä lihakseen. • Pidä ihoa edelleen venytettynä ja paina mäntä hitaasti pohjaan asti. • Varmista, että ruisku on tyhjä. • Vedä neula ulos ja vapauta heti ihon venytys.
10. Tarkasta injektiokohta	
	• Paina injektiokohtaa sideharsotaitoksella. • Jos kohdasta vuotaa verta, voit laittaa siihen pienen sidoksen. • Hävitä käytetyt neulat, ruiskut ja injektiopullot paikallisen vaatimusten mukaisesti. Älä hiero aluetta.

Kysymyksiä ja vastauksia

1. Jos pakkausta on säilytetty jääkaapissa, onko turvallista lämmittää se nopeammin huoneenlämpöiseksi?

Injektionesteen on annettava lämmetä vähintään 15 minuutin ajan ennen injektion antamista, jotta lääke ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi.

On parasta antaa injektiopullon lämmetä itsekseen huoneenlämpöiseksi. Voit kuitenkin nopeuttaa lämpenemistä lämmittämällä injektiopulloa käsissäsi. Varmista kuitenkin, että injektiopullon lämpötila ei ylitä 30 °C.

Älä käytä mitään muuta lämmitystapaa.

2. Miten pitkään lääke saa olla ruiskussa?

On parasta pistää (huoneenlämpöinen) lääke mahdollisimman pian sen jälkeen kun lääke on vedetty ruiskuun. Lääkettä voidaan kuitenkin säilyttää ruiskussa enintään 2 tunnin ajan ennen pistämistä.

Jos lääkettä on säilytetty ruiskussa yli 2 tunnin ajan, kyseinen ruisku ja neula on hävitettävä.

3. Miksi injektiopulloon on injisoitava ilmaa?

Ilman (1 ml) injisoiminen injektiopulloon helpottaa annoksen vetämistä ruiskuun.

Jos injektiopulloon ei injisoida ilmaa, osa nesteestä voi virrata vahingossa takaisin injektiopulloon, jolloin ruiskuun jää toivottua vähemmän lääkettä.

4. Miksi ventrogluteaalista antoa suositellaan?

Ventrogluteaalista antoa keskimmaiseen pakaralihakseen suositellaan, koska tällä alueella ei ole suuria hermoja eikä verisuonia. Valmiste voidaan antaa dorsogluteaalisesti isoon pakaralihakseen, jos terveydenhuollon ammattilainen suosii tätä antokohtaa. Injektiota ei saa antaa mihinkään muuhun kohtaan.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Apretude 30 mg kalvopäällysteiset tabletit kabotegraviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Apretude on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Apretudea
3. Miten Apretudea otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Apretuden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Apretude on ja mihin sitä käytetään

Apretuden vaikuttava aine on kabotegraviiri. Kabotegraviiri kuuluu integraasinestäjiksi (INI) kutsuttujen retroviruslääkkeiden ryhmään.

Apretudea käytetään HIV-1-tartunnan ehkäisyyn aikuisilla ja nuorilla, joiden paino on vähintään 35 kg ja joilla on suurentunut tartuntariski. Tällaista hoitoa kutsutaan altistusta edeltäväksi estohoidoksi eli **prep-hoidoksi** (ks. kohta 2). Sitä käytetään yhdistettynä turvaseksikäytäntöihin, kuten kondomin käyttöön.

Lääkäri voi neuvoa sinua käyttämään Apretude-tabletteja ennen kuin sinulle annetaan ensimmäinen Apretude-injektio (tätä kutsutaan *peroralliseksi aloitushoidoksi*, ks. kohta 3).

Jos saat Apretude-pistoksia mutta et pääse ottamaan pistosta, lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään sen sijaan Apretude-tabletteja, kunnes seuraava pistos voidaan antaa (ks. kohta 3).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Apretudea

Älä käytä Apretudea:

- jos sinulla on esiintynyt aiemmin vaikeaa ihottumaa, ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia.
- jos olet **allerginen** kabotegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **HIV-positiivinen** tai et tiedä, oletko HIV-positiivinen. Apretude voi pienentää HIV-tartunnan riskiä vain ennen kuin tartunta on tapahtunut. **Sinun on käytävä HIV-testissä** varmistaaksesi, että olet HIV-negatiivinen, ennen kuin aloitat Apretuden käytön.

- jos **käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - *karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali* (epilepsian hoitoon ja epilepsiakohtausten ehkäisyyn).
 - *rifampisiini tai rifapentiini* (eräiden bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon).

Nämä lääkkeet heikentävät Apretuden tehoa vähentämällä sen määrää veressä.

➔ **Kerro lääkärille**, jos arvelet näiden kohtien koskevan sinua tai jos et ole varma asiasta.

Varoitukset ja varotoimet

Pelkkä Apretuden käyttö ei välttämättä suojaa HIV-tartunnalta.

HIV-infektio tarttuu seksikontaktissa HIV-positiivisen henkilön kanssa tai HI-virusta sisältävästä verestä. Vaikka Apretude pienentää tartuntariskiä, voit silti saada HIV-tartunnan käyttäessäsi tätä lääkettä.

Pienennä HIV-tartunnan riskiä myös seuraavilla tavoilla:

- **Käy sukupuolitauteistesteissä** lääkärin ohjeen mukaisesti. Muut sukupuolitaudit saattavat lisätä HIV-tartunnan riskiä.
- **Käytä kondomia** suuseksissä ja yhdynnässä.
- Älä käytä yhteisiä tai käytettyjä neuloja tai muita suonensisäisten huumeiden pistämisvälineitä.
- Älä käytä yhteisiä hygieniavälineitä, joissa voi olla verta tai muita eritteitä (esimerkiksi partaterät ja hammasharjat).

Keskustele lääkärin kanssa muista tavoista, joilla voit pienentää HIV-tartunnan riskiä.

Pienennä HIV-tartunnan riskiä:

Tälle lääkkeelle voi kehittyä resistenssi, jos saat HIV-tartunnan. Se tarkoittaa, että lääke ei ehkäise HIV-tartuntaa. Jotta tämä riski olisi mahdollisimman pieni ja jotta lääke estäisi HIV-tartunnan, on tärkeää, että:

- **otat Apretude-tabletit päivittäin** riskin pienentämiseksi. Ei riitä, että otat tabletin vain silloin, kun arvelet altistuneesi HIV-tartunnalle. Älä jätä annoksia väliin äläkä lopeta hoitoa. Annosten jääminen väliin voi suurentaa HIV-tartunnan riskiä.
- **käyt HIV-testissä** lääkärin ohjeen mukaan. Testissä on käytävä säännöllisesti, jotta voidaan varmistaa, että olet HIV-1-negatiivinen käyttäessäsi Apretudea.
- **kerrot lääkärille heti**, jos epäilet mahdollisesti saaneesi HIV-tartunnan (tartunta voi muistuttaa tavallista flunssaa). Lääkäri voi määrätä lisätestejä varmistaakseen, että olet edelleen HIV-negatiivinen.

Maksavaivat

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin maksavaiva. Tarkempi seuranta saattaa olla tarpeen. (Ks. myös kohta 4, *Melko harvinaiset haittavaikutukset*.)

Nuoret

Lääkäri keskustelee kanssasi mielenterveyteesi liittyvistä asioista ennen kuin käytät Apretudea ja Apretuden käytön aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla on mielenterveysongelmia, koska saatat tarvita tarkempaa seurantaa (ks. myös kohta 4).

Vaikeat iho reaktiot

Vakavia ihoreaktioita, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysia, on raportoitu hyvin harvoin Apretuden käytön yhteydessä. Lopeta Apretuden käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin jos havaitset mitään oireita, jotka liittyvät näihin vakaviin iho-oireisiin

➔ **Lue tiedot** tämän pakkausselosteen kohdasta 4. ("Mahdolliset haittavaikutukset").

Allerginen reaktio

Apretude sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, myös kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. *yliherkkyyssreaktion*. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin oireisiin ja löydöksiin on kiinnitettävä huomiota, kun saat Apretudea.

➔ **Lue tiedot kohdasta ”Mahdolliset haittavaikutukset”** tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa < 12-vuotiaille tai alle 35 kg painaville lapsille tai nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tällaisilla henkilöillä.

Muut lääkevalmisteet ja Apretude

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa Apretuden tehoon tai suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä. Apretude voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Apretudea ei saa antaa joidenkin muiden lääkkeiden kanssa, koska ne voivat vaikuttaa Apretuden tehoon (ks. kohta 2, ”Älä käytä Apretudea”). Näitä ovat mm.:

- *karbamatsiini, okskarbatsiini, fenobarbitaali tai fenytoiini* (epilepsian hoitoon ja epilepsia-kohtausten ehkäisyyn).
- *rifampisiini tai rifapentiini* (eräiden bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon).

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista:

- **antasidit** (ruoansulatusvaivojen ja närästyksen hoitoon). Antasidit voivat estää Apretude-tablettien sisältämää lääkettä imeytymästä elimistöön. **Älä ota näitä lääkkeitä** 2 tunnin kuluessa ennen Apretuden ottamista äläkä ennen kuin Apretuden ottamisesta on kulunut vähintään 4 tuntia.

➔ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät tätä lääkettä. Lääkäri saattaa järjestää sinulle ylimääräisiä kontrollikäyntejä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Raskaus

Apretuden käyttöä ei suositella raskauden aikana. Apretuden vaikutusta raskauteen ei tunneta. Keskustele lääkärin kanssa, jos saatat tulla raskaaksi, jos suunnittelet lapsen hankkimista tai jos tulet raskaaksi. Lääkäri arvioi Apretuden aloittamisesta/jatkamisesta saamasi hyödyn ja mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö Apretuden sisältämät aineet rintamaitoon.

Jos imetät tai aiot imettää, kysy asiasta lääkäriltä. Lääkäri arvioi imetyksestä sinulle ja lapsellesi koituvat hyödyt ja riskit.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Apretude voi aiheuttaa huimausta tai muita haittavaikutuksia, jotka voivat huonontaa tarkkaavuuttasi.

➔ **Älä aja äläkä käytä koneita**, ellei ole varma, ettei tarkkaavuutesi ole heikentynyt.

Apretude sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Apretude sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Apretudea otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

HIV-testisi on oltava negatiivinen ennen kuin otat Apretudea.

Ennen Apretude-pistoshoidon aloittamista on mahdollista sopia lääkärin kanssa, että käytät ensin kabotegraviiritabletteja perorallisena aloitushoitona. Aloitushoidon avulla lääkärisi voi arvioida pistoshoidon sopivuutta sinulle.

Jos aloitat ensin tablettihoidon:

- sinun on otettava yksi 30 mg:n Apretude-tabletti kerran vuorokaudessa noin yhden kuukauden ajan
- **kun olet käyttänyt tabletteja yhden kuukauden ajan**, sinun on saatava ensimmäinen pistos viimeisen tabletin ottopäivänä tai enintään kolmen vuorokauden kuluessa siitä
- tämän jälkeen saat pistoksen 2 kuukauden välein.

Tableteilla toteutettavan aloitushoidon aikataulu

Ajankohta	Lääke
Kuukausi 1	30 mg:n Apretude-tabletti kerran vuorokaudessa
Kuukausien 2 ja 3 kohdalla	600 mg:n Apretude-pistos kerran kuukaudessa
Kuukaudesta 5 alkaen	600 mg:n Apretude-pistos kahden kuukauden välein

Jos et pääse ottamaan Apretude-pistosta, lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään sen sijaan Apretude-tabletteja, kunnes seuraava pistos voidaan antaa.

Tablettien ottaminen

Apretude-tabletit niellään pienen vesimäärän kera. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Älä ota mitään antasidia 2 tunnin kuluessa ennen Apretuden ottamista äläkä ennen kuin Apretuden ottamisesta on kulunut vähintään 4 tuntia, sillä tämä voi estää Apretude-tablettien imeytymisen elimistöön ja heikentää niiden tehoa.

Jos otat enemmän Apretudea kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Apretude-tablettia, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista**. Tarvittaessa saat hoitoa. Näytä ammattilaisille Apretude-tablettien purkki, jos voit.

Jos unohdat ottaa Apretudea

Jos huomaat lääkkeen unohtumisen 12 tunnin kuluessa Apretuden tavanomaisesta ottamisajankohdasta, ota unohtunut tabletti mahdollisimman pian. Jos huomaat asian yli 12 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos oksennat alle 4 tunnin kuluessa Apretuden ottamisesta, ota uusi tabletti. Jos oksennat yli 4 tunnin kuluttua Apretuden ottamisesta, uutta tablettia ei tarvitse ottaa. Ota seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan.

Älä lopeta Apretuden ottamista kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä

Jatka Apretuden käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Apretuden käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin jos huomaat seuraavia oireita:

- punertavia, ei kohollaan olevia, maalitaulua muistuttavia tai rengasmaisia läiskiä vartalon iholla, joissa on usein keskellä rakkuloita, ihon kuoriutumista, haavaumia suussa, kurkussa, nenässä, sukuelinten alueella ja silmissä. Nämä vakavat ihottumat voi alkaa kuumeella tai flunssan kaltaisilla oireilla (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Nämä vakavat ihoreaktiot ovat hyvin harvinaisia (voi esiintyä **enintään 1:llä ihmisellä 10 000:sta**).

Allergiset reaktiot

Apretude sisältää kabotegraviiria, joka on integraasineestäjä. Integraasineestäjät, myös kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. yliherkkyyssreaktion.

Jos saat jonkin seuraavista oireista:

- ihottuma
- kuume
- energian puute (*uupumus*)
- turvotus, joskus kasvojen tai nielun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- lihas- tai nivelsärky.

➔ **Hakeudu heti lääkäriin.** Lääkäri saattaa määrätä maksa- tai munuaistutkimuksia tai verikokeita, ja Apretude-hoito saatetaan lopettaa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- ripuli
- kuumuuden tunne (kuume)
- verikokeissa näkyvät maksan toiminnan muutokset (transaminaasiarvojen suureneminen).

Yleiset haittavaikutukset

(voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- masennus
- ahdistuneisuus
- poikkeavat unet
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- huimaus
- pahoinvointi

- oksentelu
- vatsakipu
- ilmavaivat
- ihottuma
- lihaskipu
- energian puute (uupumus)
- yleinen huonovointisuus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- itsemurhayritykset ja itsemurha-ajatukset (erityisesti henkilöillä, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- nokkosihottuma
- turvotus (angioedeema), joskus kasvojen tai nielun turpoaminen, joka voi vaikeuttaa hengittämistä
- uneliaisuus
- painon nousu
- maksavaurio (maksatoksisuus). Merkkejä voivat olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen, ruokahaluttomuus, kutina, vatsan aristus, vaaleat ulosteet tai epätavallisen tumma virtsa.
- verikokeissa näkyvä veren bilirubiiniarvon suureneminen. Bilirubiini on veren punasolujen hajoamistuote.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Apretuden säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Apretude sisältää

Vaikuttava aine on kabotegraviiri. Yksi tabletti sisältää 30 mg kabotegraviiria.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Hypromelloosi (E464)

Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Apretude kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”SV CTV”.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu purkkeihin, joissa on lapsiturvallinenkorkki.

Yhdessä purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Saksa

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

Ranska

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.