

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Apretude 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica sadrži 600 mg kabotegravira u 3 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.  
Bijela do svjetloružičasta suspenzija.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Apretude je u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa indiciran za predekspozicijsku profilaksu kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1 prenesene spolnim putem u visokorizičnih odraslih osoba i adolescenata koji teže najmanje 35 kg (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Apretude mora propisati liječnik s iskustvom u predekspozicijskoj profilaksi HIV infekcije.

Svaku injekciju mora primijeniti zdravstveni radnik.

Prije uvođenja kabotegravira i prije svake sljedeće injekcije tog lijeka mora se provesti testiranje na HIV-1 (vidjeti dio 4.3). Kombinirani test na antigene i protutijela na HIV kao i test utemeljen na HIV RNA moraju biti negativni. Propisivačima se savjetuje da provedu oba testa, čak i ako će nalazi testa utemeljenog na HIV RNA biti dostupni tek nakon injekcije kabotegravira. Ako kombinirana strategija testiranja koja uključuje oba testa nije dostupna, testiranje treba provesti u skladu s lokalnim smjernicama.

Prije uvođenja lijeka Apretude potrebno je pažljivo odabrati osobe koje prihvaćaju predviđeni raspored primjene lijeka te ih upoznati s važnošću pridržavanja zakazanih termina primjene lijeka kako bi se smanjio rizik od HIV-1 infekcije.

Zdravstveni radnik i pojedinac mogu odlučiti primjenjivati tablete kabotegravira za uvodnu peroralnu terapiju prije uvođenja injekcija lijeka Apretude kako bi se ocijenila podnošljivost kabotegravira ili mogu izravno započeti primjenu injekcija lijeka Apretude (vidjeti Tablicu 1 i Tablicu 2 za preporučeno doziranje).

## Doziranje

### Uvodna peroralna terapija

Za informacije o uvodnoj peroralnoj terapiji vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Apretude tablete.

### Injekcija

#### *Injekcije za početak liječenja*

Preporučena početna doza je jedna intramuskularna injekcija od 600 mg. Ako je osoba primala uvodnu peroralnu terapiju, prvu injekciju treba planirati za posljednji dan uvodne peroralne terapije ili unutar 3 dana nakon tog dana.

Nakon mjesec dana treba primijeniti još jednu intramuskularnu injekciju od 600 mg. Druga injekcija za početak liječenja od 600 mg može se primijeniti do 7 dana prije ili nakon predviđenog datuma primjene.

#### *Injekcije za nastavak liječenja – u razmaku od 2 mjeseca*

Nakon primjene druge injekcije za početak liječenja, preporučena doza za nastavak injekcijske terapije u odraslih je jedna intramuskularna injekcija od 600 mg svaka 2 mjeseca. Bolesnicima se injekcije mogu primijeniti do 7 dana prije ili nakon predviđenog datuma primjene injekcije.

**Tablica 1. Preporučeni raspored primjene intramuskularnih injekcija**

	<b>Injekcije za početak liječenja (u razmaku od mjesec dana)</b>	<b>Injekcije za nastavak liječenja (u razmaku od dva mjeseca)</b>
<b>Lijek</b>	<b>Izravno uvođenje injekcija: 1. i 2. mjesec</b>  <b><u>ili</u></b> <b>Nakon uvodne peroralne terapije: 2. i 3. mjesec</b>	<b>Dva mjeseca nakon posljednje injekcije za početak liječenja i svaka 2 mjeseca nakon toga</b>
kabotegravir	600 mg	600 mg

### Propuštene doze

Osobe koje propuste dogovoreni termin za primjenu injekcije potrebno je ponovno procijeniti kako bi se utvrdilo je li nastavak predekspozicijske profilakse i dalje prikladan za njih.

Ako se odgoda primjene planirane injekcije za više od 7 dana ne može izbjeći, ta će doza biti propuštena, a osoba može uzimati tablete kabotegravira od 30 mg jedanput na dan tijekom najviše dva mjeseca kao zamjenu za jedan dogovoreni termin radi primjene injekcije. Prvu dozu peroralne terapije treba uzeti približno dva mjeseca (+/- 7 dana) nakon posljednje injekcije kabotegravira. Za peroralnu predekspozicijsku profilaksu dulju od dva mjeseca preporučuje se primjena nekog drugog režima predekspozicijske profilakse.

Primjenu injekcijskih doza treba nastaviti na dan dovršetka peroralne terapije ili unutar 3 dana nakon tog dana, u skladu s preporukama u Tablici 2.

**Tablica 2. Preporuke za doziranje injekcije nakon propuštenih injekcija ili nakon primjene peroralne predekspozicijske profilakse kojom se zamijenila injekcija**

Propuštene doze	
Vrijeme od posljednje injekcije	Preporuka
<b>Ako je propuštena druga injekcija, a od prve je injekcije prošlo:</b>	
≤ 2 mjeseca	Primijeniti jednu injekciju od 600 mg što je prije moguće, a zatim slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
> 2 mjeseca	Ponovno primijeniti jednu injekciju za početak liječenja od 600 mg, a mjesec dana kasnije i drugu injekciju za početak liječenja od 600 mg. Nakon toga slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
<b>Ako je propuštena 3. ili kasnija injekcija, a od posljednje je injekcije prošlo:</b>	
≤ 3 mjeseca	Primijeniti jednu injekciju od 600 mg što je prije moguće, a zatim slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
> 3 mjeseca	Ponovno primijeniti jednu injekciju za početak liječenja od 600 mg, a mjesec dana kasnije i drugu injekciju za početak liječenja od 600 mg. Nakon toga slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kabotegravira u osoba u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Kabotegravir se nije ispitivao u osoba s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C [vidjeti dio 5.2]). Ako se daje osobi s teškim oštećenjem jetrene funkcije, kabotegravir treba primjenjivati uz oprez.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  i bez dijalize [vidjeti dio 5.2]). Kabotegravir se nije ispitivao u osoba u završnom stadiju bubrežne bolesti liječenih bubrežnom nadomjesnom terapijom. Budući da se više od 99% kabotegravira veže za proteine, ne očekuje se da će dijaliza izmijeniti izloženost kabotegraviru. Ako se daje osobi koja prima bubrežnu nadomjesnu terapiju, kabotegravir treba primjenjivati uz oprez.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost kabotegravira u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za intramuskularnu primjenu. Injekcije se moraju primijeniti u ventroglutealno (preporučeno zbog udaljenosti od glavnih živaca i krvnih žila) ili dorzoglutealno područje.

Potreban je oprez kako bi se izbjeglo nehotično injiciranje lijeka u krvnu žilu.

Nakon uvlačenja suspenzije u štrcaljku, injekciju treba primijeniti što prije, no lijek se može čuvati u štrcaljki do najviše 2 sata. Ako je lijek bio u štrcaljki dulje od 2 sata, napunjena štrcaljka i igla moraju se baciti.

Pri primjeni injekcije lijeka Apretude zdravstveni radnici trebaju uzeti u obzir indeks tjelesne mase (ITM) pojedine osobe kako bi bili sigurni da je igla dovoljno duga da dođe do glutealnog mišića.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Osobe s nepoznatim ili pozitivnim statusom HIV-1 infekcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena rifampicina, rifapentina, karbamazepina, okskarbazepina, fenitoina ili fenobarbitala (vidjeti dio 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Cjelokupna strategija prevencije HIV-1 infekcije

Apretude možda neće uvijek biti učinkovit u sprječavanju HIV-1 infekcije (vidjeti dio 5.1). Koncentracije kabotegravira povezane sa značajnom antivirusnom aktivnosti ( $> 4$  puta iznad inhibicijske koncentracije prilagođene za proteine [engl. *protein adjusted-inhibitory concentration*, PA-IC90], vidjeti dio 5.2) postižu se i održavaju unutar nekoliko sati nakon uvođenja uvedne peroralne terapije te unutar 7 dana nakon prve injekcije (bez uvedne peroralne terapije). Točno vrijeme od uvođenja lijeka Apretude za predekspozicijsku profilaksu HIV-1 infekcije do postizanja maksimalnog zaštitnog učinka protiv HIV-1 infekcije nije poznato.

Apretude treba primjenjivati za predekspozicijsku profilaksu u sklopu cjelokupne strategije prevencije HIV-1 infekcije, koja uključuje i druge mjere za sprječavanje infekcije virusom HIV-1 (npr. poznavanje statusa HIV-1 infekcije, redovito testiranje na druge spolno prenosive infekcije, uporabu prezervativa).

Apretude se smije primjenjivati samo za smanjenje rizika od HIV-1 infekcije u osoba za koje je potvrđeno da su negativne na HIV (vidjeti dio 4.3). Negativan status HIV infekcije treba potvrditi prije svake sljedeće injekcije lijeka Apretude. Kombinirani test na antigene i protutijela na HIV kao i test utemeljen na HIV RNA trebaju biti negativni. Propisivačima se savjetuje da provedu oba testa, čak i ako će nalazi testa utemeljenog na HIV RNA biti dostupni tek nakon injekcije kabotegravira. Ako kombinirana strategija testiranja koja uključuje oba testa nije dostupna, testiranje tijekom primjene lijeka Apretude treba provesti u skladu s lokalnim smjernicama.

Ako su prisutni klinički simptomi akutne virusne infekcije i postoji sumnja u nedavno izlaganje virusu HIV-1 (unutar  $< 1$  mjeseca), potrebno je ponovno potvrditi status HIV-1 infekcije.

#### Potencijalan rizik od rezistencije

Postoji potencijalan rizik od razvoja rezistencije na kabotegravir ako se osoba zarazi virusom HIV-1 prije, tijekom ili po završetku primjene lijeka Apretude (vidjeti „Dugodjelujuća svojstva injekcije lijeka Apretude“). Kako bi se minimizirao taj rizik, neophodno je potvrditi negativan status HIV-1 infekcije prije svake sljedeće injekcije lijeka Apretude. Kombinirani test na antigene i protutijela na HIV kao i test utemeljen na HIV RNA trebaju biti negativni. Propisivačima se savjetuje da provedu oba testa, čak i ako će nalazi testa utemeljenog na HIV RNA biti dostupni tek nakon injekcije kabotegravira. Ako kombinirana strategija testiranja koja uključuje oba testa nije dostupna, testiranje treba provesti u skladu s lokalnim smjernicama.

Osobe kojima se dijagnosticira HIV-1 infekcija moraju odmah započeti antiretrovirusnu terapiju (ART).

Apretude sam po sebi ne čini potpun terapijski režim za liječenje HIV-1 infekcije, a u nekih su se osoba s neutvrđenom HIV-1 infekcijom koje su primale samo Apretude razvile mutacije virusa HIV-1 povezane s rezistencijom na liječenje.

### Važnost pridržavanja terapije

Osobe treba povremeno upozoriti da se strogo pridržavaju preporučenog rasporeda primjene uvedne peroralne terapije i injekcija kako bi se smanjio rizik od HIV-1 infekcije i potencijalnog razvoja rezistencije.

### Dugodjelujuća svojstva injekcije lijeka Apretude

Rezidualne koncentracije kabotegravira mogu se zadržati u sistemske cirkulaciji osoba tijekom duljeg razdoblja (do 12 mjeseci ili dulje), pa treba uzeti u obzir produljeno oslobađanje kod prekida primjene injekcija lijeka Apretude i uvođenja nekih drugih oblika predekspozicijske profilakse koji nisu dugodjelujući, a primjenjivat će se dokle god ili kad god je prisutan rizik od infekcije HIV-om tijekom nekoliko sljedećih mjeseci nakon prekida primjene lijeka Apretude (vidjeti dio 5.2).

Zdravstveni radnici trebaju razgovarati s osobama reproduktivne dobi ili trudnicama o omjeru koristi i rizika primjene lijeka Apretude (vidjeti dio 4.6).

### Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene inhibitora integraze, uključujući kabotegravir, prijavljene su reakcije preosjetljivosti. Te su se reakcije manifestirale osipom, općim simptomima, a ponekad i poremećajem funkcije organa, uključujući oštećenje jetre. Primjenu lijeka Apretude i drugih suspektnih lijekova treba odmah prekinuti ako se razviju znakovi ili simptomi preosjetljivosti (uključujući, između ostaloga, težak osip ili osip praćen vrućicom, opću malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, hepatitis, eozinofiliju ili angioedem). Potrebno je pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze, te uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2, „Dugodjelujuća svojstva injekcije lijeka Apretude“ i dio 4.8).

### Hepatotoksičnost

U ograničenog broja osoba s ili bez otprije postojeće jetrene bolesti koje su primale kabotegravir prijavljena je hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.8). U kliničkim se ispitivanjima primjenjivala uvedna peroralna terapija kabotegravirom kako bi se identificirale osobe koje bi mogle biti izložene riziku od hepatotoksičnosti.

Preporučuje se kliničko i laboratorijsko praćenje, a ako se hepatotoksičnost potvrdi, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Apretude, a osobe liječiti u skladu s kliničkom indikacijom (vidjeti „Dugodjelujuća svojstva injekcije lijeka Apretude“).

### Adolescenti

Kod primjene kabotegravira prijavljene su suicidalne misli i pokušaj samoubojstva, naročito u osoba s otprije postojećom psihijatrijskom bolešću (vidjeti dio 4.8). Premda u kliničkim ispitivanjima nije utvrđena povećana incidencija psihijatrijske bolesti u adolescenata u odnosu na odrasle ispitanike, s obzirom na osjetljivost adolescentne populacije, potrebno ih je savjetovati prije propisivanja i povremeno tijekom primjene lijeka Apretude, te liječiti kad je to klinički indicirano.

### Interakcije s drugim lijekovima

Potreban je oprez pri propisivanju injekcija lijeka Apretude zajedno s lijekovima koji mogu smanjiti izloženost tom lijeku (vidjeti dio 4.5).

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku kabotegravira

Kabotegravir se prvenstveno metabolizira djelovanjem uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1, a u manjoj mjeri i djelovanjem UGT1A9. Očekuje se da će lijekovi koji su snažni induktori UGT1A1 ili UGT1A9 sniziti koncentracije kabotegravira u plazmi i tako smanjiti njegovu djelotvornost (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 3 u nastavku). U slabih metabolizatora za UGT1A1 kod kojih dolazi do maksimalne kliničke inhibicije UGT1A1, srednja vrijednost AUC-a,  $C_{max}$  i  $C_{tau}$  peroralno primijenjenog kabotegravira povećala se za do 1,5 puta. Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Apretude u prisutnosti inhibitora UGT1A1.

Kabotegravir je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), međutim zbog njegove visoke permeabilnosti ne očekuje se promjena apsorpcije kad se primjenjuje istodobno s inhibitorima P-gp-a ili BCRP-a.

### Utjecaj kabotegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

*In vivo* kabotegravir nije imao utjecaj na midazolam, probni supstrat enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4). *In vitro* kabotegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4.

Kabotegravir je *in vitro* inhibirao prijenosnike organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1 ( $IC_{50}=0,81 \mu M$ ) i OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu M$ ). Stoga se preporučuje oprez pri istodobnoj primjeni lijekova uskog terapijskog indeksa koji su supstrati OAT1/3 (npr. metotreksata).

S obzirom na profil djelovanja *in vitro* i profil kliničkih interakcija s drugim lijekovima, ne očekuje se da će kabotegravir izmijeniti koncentracije drugih antiretrovirusnih lijekova, uključujući inhibitore proteaze, nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, inhibitore integraze, inhibitore ulaska u stanicu i ibalizumab.

Nisu provedena ispitivanja interakcija između injekcija kabotegravira i drugih lijekova. Podaci o interakcijama s drugim lijekovima navedeni u Tablici 3 proizlaze iz ispitivanja oralne formulacije kabotegravira (povećanje je označeno kao ‘↑’, smanjenje kao ‘↓’, stanje bez promjene kao ‘↔’, površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme kao ‘AUC’, maksimalna zabilježena koncentracija kao ‘ $C_{max}$ ’, a koncentracija na kraju intervala doziranja kao ‘ $C_{\tau}$ ’).

**Tablica 3. Interakcije s drugim lijekovima**

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>Antivirusni lijekovi za HIV-1 infekciju</i>		
Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze: etravirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 1% $C_{max}$ ↑ 4% $C_{\tau}$ ↔ 0%	Etravirin nije značajno izmijenio koncentraciju kabotegravira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Apretude pri uvođenju injekcija nakon primjene etravirina.
Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze: rilpivirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 12% $C_{max}$ ↑ 5% $C_{\tau}$ ↑ 14%  rilpivirin ↔ AUC ↓ 1% $C_{max}$ ↓ 4% $C_{\tau}$ ↓ 8%	Rilpivirin nije značajno izmijenio koncentraciju kabotegravira u plazmi niti je kabotegravir značajno izmijenio koncentraciju rilpivirina u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Apretude ni rilpivirina kod njihove istodobne primjene.

<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin okskarbazepin fenitoin fenobarbital	kabotegravir ↓	Metabolički induktori mogu značajno sniziti koncentraciju kabotegravira u plazmi. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antimikobakterijski lijekovi</i>		
rifampicin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 6%	Rifampicin je značajno snizio koncentraciju kabotegravira u plazmi, što će vjerojatno dovesti do gubitka terapijskog učinka. Budući da nisu ustanovljene preporuke za doziranje kod istodobne primjene lijeka Apretude i rifampicina, njihova je istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
rifapentin	kabotegravir ↓	Rifapentin može značajno sniziti koncentracije kabotegravira u plazmi. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
rifabutin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C <sub>max</sub> ↓ 17% C <sub>τ</sub> ↓ 26%	Kad se rifabutin uvodi prije ili istodobno s prvom injekcijom kabotegravira za početak liječenja, preporučeni je raspored primjene kabotegravira jedna injekcija od 600 mg, zatim nakon 2 tjedna i druga injekcija od 600 mg za početak liječenja, a nakon toga jedanput mjesečno sve dok traje liječenje rifabutinom.  Kad se rifabutin uvodi istodobno s drugom injekcijom za početak liječenja ili nakon nje, preporučeni raspored primjene je 600 mg jedanput mjesečno sve dok traje liječenje rifabutinom.  Nakon prekida liječenja rifabutinom, preporučeni raspored primjene kabotegravira 600 mg svaka 2 mjeseca.
<i>Oralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) i levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C <sub>max</sub> ↓ 8% C <sub>τ</sub> ↔ 0%  LNG ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 7%	Kabotegravir nije izmijenio plazmatske koncentracije etinilestradiola i levonorgestrela u klinički značajnoj mjeri. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva kod njihove istodobne primjene s lijekom Apretude.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba upozoriti na produljeno oslobađanje kod injekcija kabotegravira. Ako žena planira trudnoću, s njom treba razgovarati o koristima i rizicima uvođenja/nastavka predekspozicijske profilakse lijekom Apretude (vidjeti dio 4.4).



## Trudnoća

Podaci o primjeni kabotegravira u trudnica su ograničeni. Nije poznat učinak kabotegravira na trudnoću.

Kabotegravir nije bio teratogen kad se ispitivao na skotnim ženkama štakora i kunića, ali su kod razina izloženosti većih od onih koje se postižu terapijskom dozom zabilježeni toksični učinci na reprodukciju životinja (vidjeti dio 5.3). Nije poznat značaj za trudnoću u ljudi.

Ne preporučuje se primjenjivati injekcije lijeka Apretude tijekom trudnoće, osim u slučajevima kad očekivana korist opravdava mogući rizik za fetus.

Budući da je utvrđena prisutnost kabotegravira u sistemskoj cirkulaciji do 12 ili više mjeseci nakon injekcije, potrebno je razmotriti moguće izlaganje fetusa lijeku tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.4).

## Dojenje

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama, očekuje se da će se kabotegravir izlučivati u majčino mlijeko, premda to nije potvrđeno u ljudi. Kabotegravir može biti prisutan u majčinu mlijeku do 12 ili više mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Apretude.

Ženama se preporučuje da doje samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik za dojenče.

## Plodnost

Nema podataka o učincima kabotegravira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve učinke kabotegravira na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Osobe treba upozoriti da su tijekom primjene injekcija lijeka Apretude prijavljene omaglica, somnolencija i umor. Kad se razmatra sposobnost pojedine osobe da upravlja vozilima ili radi sa strojevima, treba imati na umu njezino kliničko stanje i profil nuspojava injekcija lijeka Apretude.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju HPTN 083 bile su: reakcije na mjestu injiciranja (82%), glavobolja (17%) i proljev (14%).

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju HPTN 084 bile su: reakcije na mjestu injiciranja (38%), glavobolja (23%) i povišene vrijednosti transaminaza (19%).

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave kabotegravira utvrđene su na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja faze III (HPTN 083 i HPTN 084) i podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. U ispitivanju HPTN 083, medijan trajanja zaslijepljene primjene ispitivanog lijeka iznosio je 65 tjedana i 2 dana (od 1 dana do 156 tjedana i 1 dana), dok je ukupna izloženost kabotegraviru iznosila 3270 osoba-godina. U ispitivanju HPTN 084, medijan trajanja zaslijepljene primjene ispitivanog lijeka iznosio je 64 tjedna i 1 dan (od 1 dana do 153 tjedna i 1 dana), dok je ukupna izloženost kabotegraviru iznosila 1920 osoba-godina.

Nuspojave u odraslih i adolescenata koje se smatraju barem moguće povezanim s kabotegravirom navedene su u Tablici 4 prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalosti su

definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tablica 4. Tablični prikaz nuspojava<sup>1</sup>**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost* <sup>6</sup>
Psihijatrijski poremećaji	često	neuobičajeni snovi nesanica depresija anksioznost
	manje često	pokušaj samoubojstva <sup>6</sup> ; suicidalne misli <sup>6</sup> (naročito u osoba s otprije postojećom psihijatrijskom bolešću)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
	manje često	somnolencija vazovagalne reakcije (na injekcije)
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev
	često	mučnina bol u abdomenu <sup>2</sup> flatulencija povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip <sup>3</sup>
	manje često	urtikarija* <sup>6</sup> angioedem* <sup>6</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija <sup>5</sup> reakcije na mjestu injiciranja <sup>4</sup> (bol i osjetljivost na dodir, nodul, induracija)
	često	reakcija na mjestu injiciranja <sup>4</sup> (oticanje, stvaranje modrica, eritem, toplina, pruritus, anestezijski umor, malaksalost)
	manje često	reakcije na mjestu injiciranja <sup>4</sup> (hematom, promjena boje kože, apsces)
Pretrage	vrlo često	povišene vrijednosti transaminaza
	manje često	povećanje tjelesne težine povišene vrijednosti bilirubina u krvi

<sup>1</sup> Učestalost utvrđenih nuspojava temelji se na svim prijavljenim slučajevima nuspojava te nije ograničena samo na one kod kojih je ispitivač utvrdio barem moguću povezanost s lijekom.

<sup>2</sup> Bol u abdomenu uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: bol u gornjem dijelu abdomena i bol u abdomenu.

<sup>3</sup> Osip uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: osip, eritemski osip, makularni osip, makulopapularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritički osip.

<sup>4</sup> Reakcije na mjestu injiciranja navedene u tablici opažene su u 2 ili više sudionika.

<sup>5</sup> Pireksija uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: pireksiju i osjećaj vrućine. Većina slučajeva pireksije prijavljena je unutar tjedan dana od injiciranja.

<sup>6</sup> Ova je nuspojava utvrđena na temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Kategorija učestalosti temelji se na podacima o osobama izloženima kabotegraviru u sklopu randomiziranih kliničkih ispitivanja.

\*Vidjeti dio 4.4

## Opis odabranih nuspojava

### *Lokalne reakcije na mjestu injiciranja*

U ispitivanju HPTN 083, 2% sudionika prekinulo je primjenu kabotegravira zbog reakcija na mjestu injiciranja. Od 20 286 injekcija prijavljeno je 8900 reakcija na mjestu injiciranja. Ukupno je 2117 sudionika primilo najmanje jednu injekciju. Među 1740 (82%) sudionika koji su imali najmanje jednu reakciju na mjestu injiciranja, maksimalna prijavljena težina reakcija bila je blaga (1. stupanj, 34% sudionika), umjerena (2. stupanj, 46% sudionika) ili teška (3. stupanj, 3% sudionika). Medijan trajanja sveukupnih reakcija na mjestu injiciranja iznosio je 4 dana. Udio sudionika koji su prijavili reakcije na mjestu injiciranja pri svakom posjetu i težina tih reakcija s vremenom su se smanjivali.

U ispitivanju HPTN 084, nijedna sudionica nije prekinula primjenu kabotegravira zbog reakcija na mjestu injiciranja. Od 13 068 injekcija, prijavljena je 1171 reakcija na mjestu injiciranja. Ukupno je 1519 sudionica primilo najmanje jednu injekciju. Među 578 (38%) sudionica koje su imale najmanje jednu reakciju na mjestu injiciranja, maksimalna prijavljena težina reakcija bila je blaga (1. stupanj, 25% sudionica), umjerena (2. stupanj, 13% sudionica) ili teška (3. stupanj, < 1% sudionica). Medijan trajanja sveukupnih reakcija na mjestu injiciranja iznosio je 8 dana. Udio sudionica koje su prijavile reakcije na mjestu injiciranja pri svakom posjetu i težina tih reakcija u pravilu su se smanjivali s vremenom.

### *Povećanje tjelesne težine*

U 41. odnosno 97. tjednu ispitivanja HPTN 083, među sudionicima koji su primali kabotegravir zabilježeno je povećanje tjelesne težine za medijan od 1,2 kg (interkvartilni raspon [IKR] -1,0; 3,5; n=1623) odnosno 2,1 kg (IKR -0,9; 5,9; n=601) u odnosu na početnu vrijednost, dok je među onima koji su primali tenofovirdizoproksilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) zabilježeno povećanje tjelesne težine za medijan od 0,0 kg (IKR -2,1; 2,4; n=1611) odnosno 1,0 kg (IKR -1,9; 4,0; n=598) u odnosu na početnu vrijednost.

U 41. odnosno 97. tjednu ispitivanja HPTN 084, među sudionicama koje su primale kabotegravir zabilježeno je povećanje tjelesne težine za medijan od 2,0 kg (IKR 0,0; 5,0; n=1151) odnosno 4,0 kg (IKR 0,0; 8,0; n=216) u odnosu na početnu vrijednost, dok je među onima koje su primale tenofovirdizoproksilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) zabilježeno povećanje tjelesne težine za medijan od 1,0 kg (IKR -1,0; 4,0; n=1131) odnosno 3,0 kg (IKR -1,0; 6,0; n=218) u odnosu na početnu vrijednost.

### *Promjene biokemijskih laboratorijskih parametara*

U ispitivanjima HPTN 083 i HPTN 084, sličan udio sudionika u skupinama koje su primale kabotegravir i skupinama koje su primale TDF/FTC imao je povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (ALT/AST), a maksimalna povišenja nakon početka ispitivanja uglavnom su bila 1. i 2. stupnja. U ispitivanju HPTN 083, broj sudionika u skupinama koje su primale kabotegravir odnosno TDF/FTC i kod kojih su maksimalna povišenja vrijednosti ALT-a nakon početka ispitivanja bila 3. ili 4. stupnja iznosio je 40 (2%) odnosno 44 (2%), dok je broj onih kod kojih su maksimalna povišenja vrijednosti AST-a bila 3. ili 4. stupnja iznosio 68 (3%) odnosno 79 (3%). U ispitivanju HPTN 084, broj sudionica u skupinama koje su primale kabotegravir odnosno TDF/FTC i kod kojih su maksimalna povišenja vrijednosti ALT-a nakon početka ispitivanja bila 3. ili 4. stupnja iznosio je 12 (< 1%) odnosno 18 (1%), dok je broj onih kod kojih su maksimalna povišenja vrijednosti AST-a bila 3. ili 4. stupnja iznosio 15 (< 1%) odnosno 14 (< 1%).

Nekoliko je sudionika i u skupini koja je primala kabotegravir i u onoj koja je primala TDF/FTC imalo povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a kao nuspojavu liječenja koja je dovela do prekida primjene ispitivanog lijeka. U ispitivanju HPTN 083, broj sudionika u skupinama koje su primale kabotegravir odnosno TDF/FTC i koji su prekinuli liječenje zbog povišenih vrijednosti ALT-a iznosio je 29 (1%) odnosno 31 (1%), dok je broj onih koji su prekinuli liječenje zbog povišenih vrijednosti AST-a iznosio 7 (< 1%) odnosno 8 (< 1%). U ispitivanju HPTN 084, broj sudionika u skupinama koje su primale kabotegravir odnosno TDF/FTC i koje su prekinule liječenje zbog povišenih vrijednosti ALT-a iznosio je 12 (< 1%) odnosno 15 (< 1%), dok nijedna sudionica nije prekinula liječenje zbog povišenih vrijednosti AST-a.

### Adolescenti

Na temelju podataka iz dvaju otvorenih, multicentričnih kliničkih ispitivanja provedenih u 64 rizična adolescenta (mlađa od 18 godina i tjelesne težine  $\geq 35$  kg pri uključivanju u ispitivanje) koja nisu bila zaražena HIV-om i koja su primala kabotegravir nisu opaženi novi sigurnosni problemi u odnosu na sigurnosni profil utvrđen u odraslih osoba koje su primale kabotegravir kao predekspozicijsku profilaksu za HIV-1 infekciju u ispitivanjima HPTN 083 i HPTN 084.

Prema podacima iz analize provedene u 16. tjednu ispitivanja MOCHA u 23 adolescenta s HIV infekcijom (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine  $\geq 35$  kg) koja su primala kombiniranu antiretrovirusnu terapiju kao osnovno liječenje, nakon dodavanja najprije oralnog, a zatim i injekcijskog kabotegravira (n=8) nisu opaženi novi sigurnosni problemi u odnosu na sigurnosni profil utvrđen kod primjene kabotegravira u odraslih (vidjeti dio 5.1).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Ne postoji specifično liječenje za predoziranje lijekom Apretude. U slučaju predoziranja, osobi treba pružiti potpuno liječenje te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

Poznato je da se kabotegravir u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi pa nije vjerojatno da će dijaliza pridonijeti uklanjanju lijeka iz tijela. Pri zbrinjavanju predoziranja injekcijama lijeka Apretude treba uzeti u obzir dugotrajnu izloženost lijeku nakon injiciranja (vidjeti dio 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu, inhibitori integraze, ATK oznaka: J05AJ04.

### Mehanizam djelovanja

Kabotegravir inhibira integrazu HIV-a vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

## Farmakodinamički učinci

### *Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi*

Kabotegravir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv laboratorijskih sojeva virusa HIV-1 divljeg tipa, uz srednju vrijednost koncentracije kabotegravira potrebnu za smanjenje virusne replikacije za 50% ( $EC_{50}$ ) od 0,22 nM u mononuklearnim stanicama periferne krvi, 0,74 nM u stanicama 293T te 0,57 nM u stanicama MT-4. Kabotegravir je u staničnoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv panela od 24 klinička izolata HIV-1 (po 3 izolata podtipa A, B, C, D, E, F i G iz skupine M te 3 izolata iz skupine O) uz vrijednosti  $EC_{50}$  za HIV-1 u rasponu od 0,02 nM do 1,06 nM. Vrijednosti  $EC_{50}$  kabotegravira protiv triju kliničkih izolata virusa HIV-2 kretale su se u rasponu od 0,10 nM do 0,14 nM.

### *Antivirusna aktivnost u kombinaciji s drugim lijekovima*

Nijedan lijek s inherentnom aktivnošću protiv HIV-a nije djelovao antagonistički na antiretrovirusnu aktivnost kabotegravira (ocjene su provedene *in vitro* u kombinaciji s rilpivirinom, lamivudinom, tenofovirom i emtricitabinom).

### *Rezistencija in vitro*

Izolacija iz HIV-1 divljeg tipa i aktivnost protiv rezistentnih sojeva: tijekom 112-dnevne pasaže soja IIBB nisu opaženi virusi za koje se  $EC_{50}$  kabotegravira povećao > 10 puta. Nakon pasaže HIV-1 divljeg tipa (s polimorfizmom T124A) u prisutnosti kabotegravira pojavile su se sljedeće mutacije integreze: Q146L (raspon faktora promjene: 1,3 - 4,6), S153Y (raspon faktora promjene: 2,8 - 8,4) i I162M (faktor promjene: 2,8). Kako je gore navedeno, detekcija T124A znači izdvajanje otprije postojeće manjinske varijante koja ne pokazuje diferencijalnu osjetljivost na kabotegravir. Nisu izdvojene aminokiselinske supstitucije u integraznoj regiji pri pasaži HIV-1 divljeg tipa (soj NL-342) u prisutnosti 6,4 nM kabotegravira tijekom razdoblja do 56 dana.

Među virusima s više mutacija, najveći faktor promjene opažen je kod mutanata koji su sadržavali Q148K ili Q148R. Kombinacija mutacija E138K/Q148H smanjila je osjetljivost na kabotegravir 0,92 puta, dok je kombinacija E138K/Q148R smanjila osjetljivost na kabotegravir 12 puta, a E138K/Q148K čak 81 put. Mutacije G140C/Q148R i G140S/Q148R smanjile su osjetljivost na kabotegravir 22 odnosno 12 puta. Iako mutacija N155H nije promijenila osjetljivost na kabotegravir, kombinacija N155H/Q148R smanjila ju je 61 put. Druge višestruke mutacije koje su dovele do faktora promjene od 5 - 10 uključuju: T66K/L74M (faktor promjene: 6,3), G140S/Q148K (faktor promjene: 5,6), G140S/Q148H (faktor promjene: 6,1) i E92Q/N155H (faktor promjene: 5,3).

### *Rezistencija in vivo*

#### *HPTN 083*

U primarnoj analizi podataka iz ispitivanja HPTN 083 zabilježeno je 13 incidentnih infekcija u skupini koja je primala kabotegravir i 39 incidentnih infekcija u skupini koja je primala tenofoviridizoproksilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC). U skupini koja je primala kabotegravir, 5 incidentnih infekcija javilo se nakon primjene predekspozicijske profilakse injekcijama kabotegravira, pri čemu su 4 sudionika injekcije primila u skladu s predviđenim rasporedom, dok je 1 sudionik jednu injekciju primio izvan tog rasporeda. Pet incidentnih infekcija javilo se  $\geq 6$  mjeseci nakon posljednje doze kabotegravira u sklopu predekspozicijske profilakse. Tri incidentne infekcije zabilježene su tijekom uvodne peroralne terapije.

Pri prvom posjetu pri kojem je virusno opterećenje HIV-om iznosilo > 500 kopija/ml nastojale su se provesti genotipizacija i fenotipizacija HIV-a. Od 13 incidentnih infekcija u skupini koja je primala kabotegravir, 4 sudionika imala su mutacije povezane s rezistencijom na inhibitore prijenosa lanca integrazom (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Među 4 sudionika s rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) u skupini koja je primala TDF/FTC (uključujući 3 sudionika koja su imala rezistenciju na više skupina lijekova), tri sudionika imala su mutaciju M184V/I, a jedan mutaciju K65R.

Nijedan od 5 sudionika koji su se zarazili nakon dugotrajnog prekida primjene kabotegravira nije imao mutacije povezane s rezistencijom na INSTI. Za jednog od tih 5 sudionika, koji je imao koncentraciju HIV-1 RNA od samo 770 kopija/ml, nisu se mogli utvrditi ni genotip ni fenotip. Za jednog od preostala 4 sudionika nije se mogao utvrditi fenotip integraze. Preostala 3 sudionika ostala su osjetljiva na sve INSTI.

Tri sudionika zarazila su se tijekom uvodne peroralne terapije, prije primanja injekcija kabotegravira. Jedan sudionik s nemjerljivim razinama kabotegravira u plazmi nije imao mutacija povezanih s rezistencijom na INSTI i bio je osjetljiv na sve lijekove iz te skupine. Dva su sudionika s mjerljivim koncentracijama kabotegravira u plazmi imala mutacije povezane s rezistencijom na INSTI. Prvi je sudionik imao mutacije E138E/K, G140G/S, Q148R i E157Q povezane s rezistencijom na INSTI. Fenotip integraze nije se mogao utvrditi. Drugi je sudionik imao mutacije E138A i Q148R povezane s rezistencijom na INSTI. Taj je virus bio rezistentan na kabotegravir (faktor promjene = 5,92), ali osjetljiv na dolutegravir (faktor promjene = 1,69).

Pet sudionika zarazilo se virusom HIV-1, iako je 4 njih primilo injekcije kabotegravira prema predviđenom rasporedu, dok je jedan sudionik jednu injekciju primio izvan tog rasporeda. Dva su sudionika imala premalo virusno opterećenje za analizu. Treći sudionik nije imao mutacija povezanih s rezistencijom na INSTI pri prvom posjetu pri kojemu mu je utvrđena viremija (17. tjedan), ali je nakon 112 odnosno 117 dana imao mutaciju R263K. Dok se nakon 112 dana nije mogao utvrditi fenotip, fenotipizacija provedena nakon 117 dana pokazala je da je virus osjetljiv i na kabotegravir (faktor promjene = 2,32) i na dolutegravir (faktor promjene = 2,29). Četvrti je sudionik imao mutacije G140A i Q148R povezane s rezistencijom na INSTI. Fenotipizacijom je utvrđena rezistencija na kabotegravir (faktor promjene = 13), ali osjetljivost na dolutegravir (faktor promjene = 2,09). Peti sudionik nije imao mutacija povezanih s rezistencijom na INSTI.

Pored 13 incidentnih infekcija još je jedan sudionik imao HIV-1 infekciju pri uključivanju u ispitivanje, no u tom trenutku nije imao mutacija povezanih s rezistencijom na INSTI. Međutim, nakon 60 dana utvrđeno je da ima mutacije E138K i Q148K povezane s rezistencijom na INSTI. Fenotip se nije mogao utvrditi.

Nakon primarne analize provedeno je prošireno retrospektivno virološko testiranje kako bi se bolje opisalo vrijeme zaraze HIV-om. Tim je testiranjem utvrđeno da je jedna od 13 incidentnih infekcija u sudionika koji je primio injekcije kabotegravira prema predviđenom rasporedu prevalentna infekcija.

#### *HPTN 084*

U primarnoj analizi podataka iz ispitivanja HPTN 084 zabilježene su 4 incidentne infekcije u skupini koja je primala kabotegravir i 36 incidentnih infekcija u skupini koja je primala TDF/FTC.

U skupini koja je primala kabotegravir, 2 incidentne infekcije javile su se tijekom razdoblja primjene injekcija; jedna je sudionica primila 3 injekcije kabotegravira sa zakašnjenjem, a nijedna od te dvije sudionice nije se pridržavala peroralne terapije kabotegravirom.

Dvije incidentne infekcije javile su se nakon posljednje peroralne doze kabotegravira; nijedna od te dvije sudionice nije se pridržavala peroralne terapije kabotegravirom. Prvi posjet pri kojemu je utvrđen pozitivan nalaz na HIV bio je približno 11 tjedana nakon uključivanja u ispitivanje za jednu sudionicu, odnosno 57 tjedana nakon uključivanja u ispitivanje za drugu.

Pri prvom posjetu pri kojemu je virusno opterećenje HIV-om iznosilo > 500 kopija/ml (prvi posjet pri kojemu je utvrđena viremija) nastojala se provesti genotipizacija HIV-a. Rezultati genotipizacije HIV-a bili su dostupni za 3 od 4 sudionice iz skupine koja je primala kabotegravir. Nije utvrđena nijedna značajna mutacija povezana s rezistencijom na INSTI.

Rezultati genotipizacije HIV-a bili su dostupni za 33 od 36 sudionica s incidentnim infekcijama u skupini koja je primala TDF/FTC. Jedna je sudionica imala značajnu mutaciju povezanu s rezistencijom na NRTI (M184V); ta je sudionica imala i mutaciju K103N povezanu s rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*),

NNRTI). Devet drugih sudionica imalo je rezistenciju na NNRTI (7 sudionica imalo je mutaciju K103N samostalno ili u kombinaciji s mutacijama E138A ili P225H; 1 sudionica imala je samo mutaciju K101E; 1 sudionica imala je samo mutaciju E138K).

Nakon primarne analize provedeno je prošireno retrospektivno virološko testiranje kako bi se bolje opisalo vrijeme zaraze virusom HIV-1. Tim je testiranjem utvrđeno da je 1 od 4 incidentne HIV-1 infekcije u sudionica koje su primale kabotegravir prevalentna infekcija.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost kabotegravira za predekspozicijsku profilaksu ocjenjivala se u dvama randomiziranim (1:1), dvostruko slijepim, multicentričnim, kontroliranim ispitivanjima s dvjema skupinama. Djelotvornost kabotegravira uspoređivala se s onom tenofoviridizoproksilfumarata (TDF)/emtricitabina (FTC) za peroralnu primjenu jedanput na dan.

Sudionici randomizirani za primanje kabotegravira liječenje su započeli uvodnom peroralnom terapijom koja je uključivala jednu tabletu kabotegravira od 30 mg i placebo jedanput na dan tijekom razdoblja do 5 tjedana, nakon čega su primali intramuskularne (i.m.) injekcije kabotegravira (jedna injekcija od 600 mg u 1. i 2. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca) i tabletu placeba jedanput na dan. Sudionici randomizirani za primanje kombinacije TDF/FTC liječenje su započeli peroralnom terapijom koja je uključivala TDF 300 mg/FTC 200 mg i placebo tijekom razdoblja do 5 tjedana, nakon čega su primali peroralnu terapiju koja je uključivala TDF 300 mg/FTC 200 mg jedanput na dan i i.m. injekcije placeba (3 ml, 20%-tna lipidna injekcijska emulzija u 1. i 2. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca).

#### *HPTN 083*

U ispitivanju neinferiornosti HPTN 083, 4566 cisrodnih muškaraca i transrodnih žena koji su imali spolne odnose s muškarcima bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za primanje kabotegravira (n=2281) ili kombinacije TDF/FTC (n=2285) kao zaslijepljene ispitivane terapije do 153. tjedna.

Na početku je ispitivanja medijan dobi sudionika iznosio 26 godina, 12% sudionika činile su transrodne žene, 72% njih nisu bili bijelci, 67% njih imalo je < 30 godina, a < 1% njih više od 60 godina.

Primarna mjera ishoda bila je stopa incidentnih HIV infekcija među sudionicima randomiziranim za peroralnu i injekcijsku terapiju kabotegravir u odnosu na one koji su primali peroralnu terapiju kombinacijom TDF/FTC (uz korekciju za prijevremeni prekid primjene). Primarnom analizom utvrđena je superiornost kabotegravira u odnosu na TDF/FTC, uz smanjenje rizika od incidentne HIV infekcije za 66% i omjer hazarda (95% CI) od 0,34 (0,18; 0,62); daljnjim je testiranjem utvrđeno da je jedna infekcija opažena uz kabotegravir prevalentna, pa je smanjenje rizika od incidentne infekcije zapravo iznosilo 69% u odnosu na TDF/FTC (vidjeti Tablicu 5).

**Tablica 5. Primarna mjera ishoda za djelotvornost: usporedba stopa incidentnih HIV infekcija tijekom randomizirane faze ispitivanja HPTN 083 (modificirana populacija predviđena za liječenje [engl. *modified intent-to-treat*, mITT], prošireno retrospektivno virološko testiranje)**

	<b>Kabotegravir (N=2278)</b>	<b>TDF/FTC (N=2281)</b>	<b>P-vrijednost za superiornost</b>
Osoba-godina	3211	3193	
Incidentne HIV-1 infekcije (stopa incidencije na 100 osoba-godina)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Omjer hazarda (95% CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

<sup>1</sup>Nakon primarne analize provedeno je prošireno retrospektivno virološko testiranje kako bi se bolje opisalo vrijeme zaraze HIV-om. Tim je testiranjem utvrđeno da je jedna od 13 incidentnih infekcija opaženih uz

kabotegravir prevalentna infekcija. Prvobitan omjer hazarda (95% CI) iz primarne analize iznosi 0,34 (0,18; 0,62).

Nalazi iz svih analiza podskupina odgovarali su sveukupnom zaštitnom učinku, pa je tako u sudionika randomiziranih u skupinu koja je primala kabotegravir opažena niža stopa incidentnih HIV-1 infekcija nego u sudionika randomiziranih u skupinu koja je primala TDF/FTC (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6. Stopa incidentnih HIV-1 infekcija prema podskupinama u ispitivanju HPTN 083 (MITT populacija, prošireno retrospektivno virološko testiranje)**

Podskupina	Incidencija na 100 osoba-godina uz kabotegravir	Izloženost kabotegraviru (osoba-godina)	Incidencija na 100 osoba-godina uz TDF/FTC	Izloženost kombinaciji TDF/FTC (osoba-godina)	HR (95% CI)
<b>Dob</b>					
< 30 godina	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 godina	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Spol</b>					
Cisrodni muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
Transrodne žene koje imaju spolne odnose s muškarcima	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Rasa (SAD)</b>					
Crnci	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Ostali	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Regija</b>					
SAD	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinska Amerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Azija	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

#### HPTN 084

U ispitivanju superiornosti HPTN 084, 3224 cisrodne žene bile su randomizirane u omjeru 1:1 za primanje kabotegravira (n=1614) ili kombinacije TDF/FTC (n=1610) kao zaslijepljene ispitivane terapije do 153. tjedna.

Na početku je ispitivanja medijan dobi sudionica iznosio 25 godina, > 99% sudionica nisu bile bjelkinje, > 99% njih činile su cisrodne žene, a 49% njih imalo je < 25 godina, dok je maksimalna dob iznosila 45 godina.

Primarna mjera ishoda bila je stopa incidentnih HIV infekcija među sudionicama randomiziranima za peroralnu i injekcijsku terapiju kabotegravir u odnosu na one koje su primale peroralnu terapiju kombinacijom TDF/FTC (uz korekciju za prijevremeni prekid primjene). Primarnom analizom utvrđena je superiornost ( $p < 0,0001$ ) kabotegravira u odnosu na TDF/FTC, uz smanjenje rizika od incidentne HIV-1 infekcije za 88% i omjer hazarda (95% CI) od 0,12 (0,05; 0,31); daljnjim je testiranjem utvrđeno da je 1 infekcija opažena uz kabotegravir prevalentna, pa je smanjenje rizika od incidentne HIV-1 infekcije zapravo iznosilo 90% u odnosu na TDF/FTC (vidjeti Tablicu 7).



**Tablica 7. Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju HPTN 084: usporedba stopa incidentnih HIV infekcija tijekom randomizirane faze (mITT populacija, prošireno retrospektivno virološko testiranje)**

	<b>Kabotegravir (N=1613)</b>	<b>TDF/FTC (N=1610)</b>	<b>P-vrijednost za superiornost</b>
Osoba-godina	1960	1946	
Incidentne HIV-1 infekcije (stopa incidencije na 100 osoba-godina)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Omjer hazarda (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

<sup>1</sup>Nakon primarne analize provedeno je prošireno retrospektivno virološko testiranje kako bi se bolje opisalo vrijeme zaraze virusom HIV-1. Tim je testiranjem utvrđeno da je 1 od 4 incidentne HIV-1 infekcije u sudionica koje su primale kabotegravir prevalentna infekcija. Prvobitan omjer hazarda korigiran za prijevremeni prekid primjene (95% CI) iz primarne analize iznosi 0,12 (0,05; 0,31).

Nalazi iz unaprijed planiranih analiza podskupina odgovarali su sveukupnom zaštitnom učinku, pa je tako u sudionica randomiziranih za primanje kabotegravira opažena niža stopa incidentnih HIV-1 infekcija nego u sudionica randomiziranih za primanje kombinacije TDF/FTC (vidjeti Tablicu 8).

**Tablica 8. Stopa incidentnih HIV-1 infekcija prema podskupinama u ispitivanju HPTN 084 (mITT populacija, prošireno retrospektivno virološko testiranje)**

Podskupina	Incidencija na 100 osoba-godina uz kabotegravir	Izloženost kabotegraviru (osoba-godina)	Incidencija na 100 osoba-godina uz TDF/FTC	Izloženost kombinaciji TDF/FTC (osoba-godina)	HR (95% CI)
<b>Dob</b>					
< 25 godina	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 godina	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>ITM</b>					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja injekcija lijeka Apretude u djece mlađe od 12 godina za prevenciju HIV-1 infekcije.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika kabotegravira slična je u zdravih ispitanika i onih s HIV infekcijom. Kabotegravir pokazuje umjeren do visok stupanj farmakokinetičke varijabilnosti. U ispitanika s HIV infekcijom koji su sudjelovali u ispitivanjima faze III, interindividualni CVb% za C<sub>tau</sub> kretao se u rasponu od 39 do 48%. Nakon primjene jedne dugodjelujuće injekcije kabotegravira opažena je veća interindividualna varijabilnost u rasponu od 65 do 76%.

**Tablica 9. Farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene kabotegravira jedanput na dan te nakon uvođenja intramuskularnih injekcija i nastavka njihove primjene svaka 2 mjeseca u odraslih**

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5., 95. percentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg·h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Uvodna peroralna terapija <sup>3</sup> (neobavezna)	30 mg jedanput na dan	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Početna injekcija <sup>4</sup>	početna doza od 600 mg i.m.	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injekcija svaka 2 mjeseca <sup>5</sup>	600 mg i.m. svaka 2 mjeseca	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

<sup>1</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara temeljile su se na pojedinačnim *post-hoc* procjenama iz populacijskih farmakokinetičkih modela za ispitanike u ispitivanjima faze III.

<sup>2</sup> tau se odnosi na interval doziranja: za peroralnu primjenu 24 sata; za i.m. injekcije suspenzije s produljenim oslobađanjem 1 mjesec za početnu injekciju i 2 mjeseca za doziranje svaka 2 mjeseca.

<sup>3</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara kod uvedne peroralne terapije odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

<sup>4</sup> Vrijednosti C<sub>max</sub> nakon početne injekcije prvenstveno odražavaju vrijednosti nakon peroralne primjene jer je početna injekcija primijenjena istog dana kao i posljednja peroralna doza; međutim vrijednosti AUC<sub>(0-tau)</sub> i C<sub>tau</sub> odražavaju početnu injekciju. Kad se kabotegravir primjenjivao bez uvedne peroralne terapije u primatelja zaraženih HIV-om (n=110), opažena geometrijska srednja vrijednost (5., 95. percentil) C<sub>max</sub> kabotegravira (1 tjedan nakon početne injekcije) iznosila je 1,89 µg/ml (0,438; 5,69), a C<sub>tau</sub> 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

<sup>5</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

### Apsorpcija

Kabotegravir za injekcijsku primjenu pokazuje farmakokinetiku ograničenu apsorpcijom jer se kabotegravir polagano apsorbira u sistemsku cirkulaciju iz glutealnog mišića i tako održava postojane koncentracije u plazmi. Nakon primjene jedne intramuskularne doze od 600 mg, koncentracije kabotegravira u plazmi mjerljive su prvoga dana, pri čemu medijan koncentracije kabotegravira 4 sata nakon primjene doze iznosi 0,290 µg/ml, što premašuje vrijednost PA-IC90 od 0,166 µg/ml opaženu *in vitro*, a maksimalnu vrijednost dosežu uz medijan T<sub>max</sub> od 7 dana. Ciljne koncentracije postižu se nakon početne intramuskularne (i.m.) injekcije (vidjeti Tablicu 9). Prisutnost kabotegravira u plazmi utvrđena je do 52 ili više tjedana nakon primjene jedne injekcije.

### Distribucija

Prema *in vitro* podacima, kabotegravir se u velikoj mjeri (približno > 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije (V<sub>z</sub>/F) u plazmi nakon peroralne primjene tableta iznosila je 12,3 l. U ljudi je V<sub>c</sub>/F kabotegravira u plazmi procijenjen na 5,27 l, a V<sub>p</sub>/F na 2,43 l. Te procjene volumena, u kombinaciji s pretpostavkom visoke bioraspoloživosti (F), ukazuju na određenu distribuciju kabotegravira u izvanstanični prostor.

U ispitivanju provedenom u zdravih sudionika (n=15), kabotegravir je pronađen u genitalnom sustavu žena i muškaraca nakon primjene jedne i.m. injekcije od 600 mg. Medijan koncentracija kabotegravira 3. dana (najraniji uzorak tkiva za farmakokinetičku analizu) iznosio je 0,49 µg/ml u cervikalnom tkivu, 0,29 µg/ml u cervikovaginalnoj tekućini, 0,37 µg/ml u vaginalnom tkivu, 0,32 µg/ml u rektalnom tkivu i 0,69 µg/ml u rektalnoj tekućini, što premašuje vrijednosti PA-IC90 *in vitro*.

Kabotegravir *in vitro* nije bio supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ni prijenosnika organskih kationa 1 (engl. *organic cation transporter 1*, OCT1).

## Biotransformacija

Kabotegravir se prvenstveno metabolizira putem UGT1A1, a u manjoj mjeri i putem UGT1A9. Kabotegravir je najzastupljenija cirkulirajuća djelatna tvar u plazmi, koja čini > 90% ukupnog radioaktivnog izotopa <sup>14</sup>C u plazmi. Nakon peroralne primjene u ljudi kabotegravir se prvenstveno eliminira metabolizmom, dok je stopa eliminacije nepromijenjenog kabotegravira kroz bubrege niska (< 1% doze). Četrdeset i sedam posto (47%) ukupne peroralne doze izlučuje se kroz feces u obliku nepromijenjenog kabotegravira. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorbiranog lijeka ili izlučivanja glukuronidnog konjugata u žuč, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi do ishodišne djelatne tvari. Kabotegravir je pronađen u uzorcima žuči iz dvanaesnika. Glukuronidni metabolit također je pronađen u nekim uzorcima žuči iz dvanaesnika, ali ne u svima. Dvadeset i sedam posto (27%) ukupne peroralne doze izlučuje se kroz urin, prvenstveno u obliku glukuronidnog metabolita (75% radioaktivnosti u urinu, 20% ukupne doze).

Kabotegravir nije klinički relevantan inhibitor sljedećih enzima i prijenosnika: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 i UGT2B17, P-gp-a, BCRP-a, pumpe za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 i MATE2-K, proteina koji uzrokuju rezistenciju na veći broj lijekova (engl. *multidrug resistance protein*, MRP) 2 ili MRP4.

## Eliminacija

Srednja vrijednost prividnog poluvijeka kabotegravira u terminalnoj fazi ograničena je brzinom apsorpcije, a procjenjuje se da nakon jedne i.m. injekcijske doze iznosi 5,6 - 11,5 tjedana. Značajno dulji prividni poluvijek u odnosu na peroralnu primjenu odraz je eliminacije s mjesta injiciranja u sistemsku cirkulaciju. Prividni CL/F iznosio je 0,151 l/h.

## Linearnost/nelinearnost

Plazmatska izloženost kabotegraviru povećava se proporcionalno ili malo manje nego proporcionalno dozi nakon primjene jedne ili više i.m. injekcija u dozama od 100 do 800 mg.

## Polimorfizmi

Prema metaanalizi podataka iz ispitivanja u kojima su sudjelovali zdravi ispitanici i osobe s HIV infekcijom, nakon primjene dugodjelujuće injekcije u sudionika s HIV infekcijom i genotipovima UGT1A1 koji su uzrokovali loš metabolizam kabotegravira zabilježena je srednja vrijednost porasta AUC-a, C<sub>max</sub> i C<sub>tau</sub> kabotegravira u stanju dinamičke ravnoteže za 1,2 puta u odnosu na sudionike s genotipovima povezanim s normalnim metabolizmom putem UGT1A1. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu u ispitanika s polimorfizmima UGT1A1.

## Posebne populacije

### *Spol*

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj spola na izloženost kabotegraviru. Osim toga, u ispitivanju HPTN 083 nisu opažene klinički značajne razlike u koncentracijama kabotegravira u plazmi s obzirom na spol, uključujući cisrodne muškarce i transrodne žene, neovisno o primjeni terapije hormonima suprotnog spola. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola.

### *Rasa*

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj rase na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju rase.

### Indeks tjelesne mase (ITM)

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj ITM-a na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju ITM-a.

### Adolescenti

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajne razlike u izloženosti između adolescenata s HIV-1 infekcijom i odraslih osoba s HIV-1 infekcijom ili bez nje koji su sudjelovali u programu razvoja kabotegravira, pa nije potrebno prilagođavati dozu u adolescenata tjelesne težine  $\geq 35$  kg.

**Tablica 10. Očekivani farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene kabotegravira jedanput na dan te nakon uvođenja intramuskularnih injekcija i nastavka njihove primjene svaka 2 mjeseca u adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina ( $\geq 35$  kg)**

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5., 95. percentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (μg•h/ml)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	C <sub>tau</sub> (μg/ml)
Uvodna peroralna terapija <sup>3</sup> (neobavezna)	30 mg jedanput na dan	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Početna injekcija <sup>4</sup>	početna doza od 600 mg i.m.	2123 (881; 4938)	11,2 (5,63; 21,5)	1,84 (0,64; 4,52)
Injekcija svaka 2 mjeseca <sup>5</sup>	600 mg i.m. svaka 2 mjeseca	4871 (2827; 8232)	7,23 (3,76; 14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

<sup>1</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara dobivene su simulacijama utemeljenima na populacijskom farmakokinetičkom modelu u virtualnoj populaciji adolescenata s HIV-1 infekcijom i tjelesnom težinom od 35 - 156 kg.

<sup>2</sup> tau se odnosi na interval doziranja: za peroralnu primjenu 24 sata; za i.m. injekcije suspenzije s produljenim oslobađanjem 1 mjesec za početnu injekciju, 2 mjeseca za doziranje svaka 2 mjeseca.

<sup>3</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara kod uvodne peroralne terapije odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

<sup>4</sup> Vrijednosti C<sub>max</sub> nakon početne injekcije prvenstveno odražavaju vrijednosti nakon peroralne primjene jer je početna injekcija primijenjena istog dana kao i posljednja peroralna doza; međutim vrijednosti AUC<sub>(0-tau)</sub> i C<sub>tau</sub> odražavaju početnu injekciju.

<sup>5</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

### Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza podataka o kabotegraviru nije ukazala na klinički značajan utjecaj dobi na izloženost tom lijeku. Podaci o farmakokinetici kabotegravira u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

### Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu primijećene klinički važne farmakokinetičke razlike između ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl < 30 ml/min i bez dijalize) i njima odgovarajućih zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (koji nisu na dijalizi). Kabotegravir se nije ispitivao u osoba na dijalizi.

### Oštećenje jetrene funkcije

Nisu primijećene klinički važne farmakokinetičke razlike između ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i njima odgovarajućih zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku kabotegravira nije se ispitivao.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Kancerogenost i mutagenost

Kabotegravir nije bio mutagen ni klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijama i na kulturama stanica sisavaca, kao ni u mikronukleusnom testu *in vivo* provedenom na glodavcima. Kabotegravir nije bio kancerogen u dugoročnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

#### Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Nije opažen učinak na plodnost mužjaka ni ženki štakora koji su primali kabotegravir u peroralnim dozama do 1000 mg/kg na dan (kojima se postiže razina izloženosti > 20 puta veća od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] od 30 mg na dan primijenjenoj peroralno).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja nisu zabilježeni štetni razvojni ishodi nakon peroralne primjene kabotegravira skotnim ženjkama kunića u dozi do 2000 mg/kg na dan, koja se pokazala toksičnom za majku (razina izloženosti jednaka 66% one koja se postiže u ljudi pri peroralnom MRHD-u), odnosno skotnim ženjkama štakora u dozi do 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 30 puta veća od one u ljudi pri peroralnom MRHD-u). U štakora su pri peroralnoj dozi od 1000 mg/kg na dan opažene promjene u rastu ploda (smanjena tjelesna težina). Ispitivanja provedena na skotnim ženjkama štakora pokazala su da kabotegravir prolazi kroz posteljicu te se može pronaći u tkivu fetusa.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima kabotegravir je opetovano inducirao kasniji nastup okota te porast broja mrtvookočene mladunčadi i neonatalne smrtnosti pri peroralnoj dozi od 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 30 puta veća od one u ljudi pri peroralnom MRHD-u). Manja doza kabotegravira od 5 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti približno 10 puta veća od one u ljudi pri peroralnom MRHD-u) nije bila povezana s kasnijim nastupom okota ni neonatalnom smrtnošću. U ispitivanjima na kunićima i štakorima nije opažen učinak na preživljenje kad je za okot mladunčadi izveden carski rez. S obzirom na omjer izloženosti, nije poznat značaj za ljude.

#### Toksičnost ponovljenih doza

Učinak dugotrajne svakodnevne primjene visokih doza kabotegravira ocjenjivao se u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima (26 tjedana) i majmunima (39 tjedana). U štakora i majmuna koji su primali kabotegravir u peroralnim dozama do 1000 mg/kg na dan odnosno 500 mg/kg na dan nisu zabilježene nuspojave povezane s lijekom.

U 14-dnevnom i 28-dnevnom ispitivanju toksičnosti na majmunima opaženi su učinci na probavni sustav (smanjenje tjelesne težine, emeza, mekan/vodenast feces te umjerena do teška dehidracija), koji su bili posljedica lokalne (peroralne) primjene lijeka, a ne sistemske toksičnosti.

U 3-mjesečnom ispitivanju na štakorima, u kojem se kabotegravir primjenjivao mjesečnim supkutanim (s.c.) injekcijama (u dozi do 100 mg/kg), mjesečnim i.m. injekcijama (u dozi do 75 mg/kg) ili tjednim s.c. injekcijama (u dozi do 100 mg/kg) nisu opažene nuspojave ni nove toksičnosti u ciljnim organima (pri razinama izloženosti koje su bile > 49 puta veće od onih u ljudi pri i.m. MRHD-u od 600 mg).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)  
polisorbat 20 (E432)  
makrogol (E1521)  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Rok valjanosti suspenzije u štrcaljki

Dokazane su kemijska i fizička stabilnost lijeka u uporabi tijekom 2 sata na temperaturi od 25°C. Injekcija se nakon uvlačenja suspenzije u štrcaljku treba primijeniti što je prije moguće, ali može se čuvati do 2 sata. Ako je prošlo više od 2 sata, lijek, štrcaljka i igla moraju se baciti. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Ne zamrzavati.

Suspenzija u štrcaljki

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C (vidjeti dio 6.3).

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu ili primjenu

Smeđa staklena bočica (staklo tipa I) volumena 3 ml zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i sivim aluminijskim prstenom s narančastom plastičnom *flip-off* kapičicom.

Pakiranja od 1 bočice ili 25 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Čvrsto držite bočicu i snažno je tresite punih 10 sekundi. Okrenite bočicu i pregledajte suspenziju. Mora izgledati jednolično. Ako suspenzija nije jednolična, ponovno protresite bočicu. Maleni mjehurići zraka normalna su pojava.

Cjelovite upute za uporabu i rukovanje injekcijama lijeka Apretude navedene su u uputi o lijeku (vidjeti „Upute za uporabu“).

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Apretude 30 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg kabotegravira u obliku kabotegravirnatrija.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 155 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele, ovalne, filmom obložene tablete (dimenzija približno 8,0 mm x 14,3 mm), s utisnutom oznakom „SV CTV“ na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Apretude je u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa indiciran za kratkoročnu predekspozicijsku profilaksu kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1 prenesene spolnim putem u visokorizičnih odraslih osoba i adolescenata koji teže najmanje 35 kg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Apretude tablete mogu se koristiti kao:

- uvodna peroralna terapija kako bi se ocijenila podnošljivost lijeka Apretude prije primjene dugodjelujućih injekcija kabotegravira
- peroralna predekspozicijska profilaksa za osobe koje će propustiti planiranu injekciju kabotegravira

### 4.2 Doziranje i način primjene

Apretude mora propisati liječnik s iskustvom u predekspozicijskoj profilaksi HIV infekcije.

Prije uvođenja kabotegravira mora se provesti testiranje na HIV-1 (vidjeti dio 4.3). Kombinirani test na antigene i protutijela na HIV kao i test utemeljen na HIV RNA moraju biti negativni. Propisivačima se savjetuje da provedu oba testa, čak i ako će nalazi testa utemeljenog na HIV RNA biti dostupni tek nakon peroralne primjene kabotegravira. Ako kombinirana strategija testiranja koja uključuje oba testa nije dostupna, testiranje treba provesti u skladu s lokalnim smjernicama.

Prije uvođenja lijeka Apretude potrebno je pažljivo odabrati osobe koje prihvaćaju predviđeni raspored primjene lijeka te ih upoznati s važnošću pridržavanja zakazanih termina primjene lijeka kako bi se smanjio rizik od HIV-1 infekcije.



Zdravstveni radnik i pojedinac mogu odlučiti primjenjivati tablete kabotegravira za uvodnu peroralnu terapiju prije uvođenja injekcija lijeka Apretude kako bi se ocijenila podnošljivost kabotegravira (vidjeti Tablicu 1) ili mogu izravno započeti primjenu injekcija lijeka Apretude (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Apretude injekcije).

### Doziranje

#### *Uvodna peroralna terapija*

Kad se koriste za uvodnu peroralnu terapiju, tablete kabotegravira trebaju se uzimati približno mjesec dana (najmanje 28 dana) kako bi se ocijenila podnošljivost kabotegravira (vidjeti dio 4.4). Uzima se jedna tableta lijeka Apretude od 30 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

**Tablica 1. Preporučeni raspored primjene**

	<b>Uvodna peroralna terapija</b>
<b>Lijek</b>	<b>Tijekom prvih mjesec dana</b>
Apretude	30 mg jedanput na dan

#### *Peroralna terapija umjesto propuštenih injekcija kabotegravira*

Ako se odgoda primjene planirane injekcije za više od 7 dana ne može izbjeći, tablete lijeka Apretude od 30 mg mogu se primjenjivati jedanput na dan kao zamjena za jedan dogovoren termin radi primjene injekcije. Prvu dozu peroralne terapije treba uzeti dva mjeseca (+/- 7 dana) nakon posljednje injekcije kabotegravira. Za peroralnu predekspozicijsku profilaksu dulju od dva mjeseca preporučuje se primjena nekog drugog režima predekspozicijske profilakse.

Primjenu injekcijskih doza treba nastaviti na dan dovršetka peroralne terapije ili unutar 3 dana nakon tog dana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Apretude injekcije).

#### *Propuštene doze*

Ako osoba propusti dozu Apretude tableta, treba uzeti propuštenu dozu što je prije moguće, pod uvjetom da je do sljedeće doze preostalo još najmanje 12 sati. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, osoba ne smije uzeti propuštenu dozu, već treba nastaviti s primjenom lijeka prema uobičajenom rasporedu.

#### *Povraćanje*

Ako osoba povraća unutar 4 sata od uzimanja Apretude tableta, treba uzeti još jednu tabletu. Ako osoba povraća više od 4 sata nakon uzimanja Apretude tableta, ne treba uzeti još jednu tabletu do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kabotegravira u osoba u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Kabotegravir se nije ispitivao u osoba s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C [vidjeti dio 5.2]).

Ako se daje osobi s teškim oštećenjem jetrene funkcije, kabotegravir treba primjenjivati uz oprez.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl < 30 ml/min i bez dijalize [vidjeti dio 5.2]). Kabotegravir se nije ispitivao u osoba u završnom stadiju bubrežne bolesti liječenih bubrežnom nadomjesnom terapijom. Budući da se više od

99% kabotegravira veže za proteine, ne očekuje se da će dijaliza izmijeniti izloženost kabotegraviru. Ako se daje osobi koja prima bubrežnu nadomjesnu terapiju, kabotegravir treba primjenjivati uz oprez.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost kabotegravira u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Peroralna primjena.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Osobe s nepoznatim ili pozitivnim statusom HIV-1 infekcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena rifampicina, rifapentina, karbamazepina, okskarbazepina, fenitoina ili fenobarbitala (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Cjelokupna strategija prevencije HIV-1 infekcije

Apretude možda neće uvijek biti učinkovit u sprječavanju HIV-1 infekcije (vidjeti dio 5.1). Koncentracije kabotegravira povezane sa značajnom antivirusnom aktivnosti (> 4 puta iznad inhibicijske koncentracije prilagođene za proteine [engl. *protein adjusted-inhibitory concentration*, PA-IC90], vidjeti dio 5.2) postižu se i održavaju unutar nekoliko sati nakon uvođenja uvodne peroralne terapije. Točno vrijeme od uvođenja lijeka Apretude za predekspozicijsku profilaksu HIV-1 infekcije do postizanja maksimalnog zaštitnog učinka protiv HIV-1 infekcije nije poznato.

Apretude treba primjenjivati za predekspozicijsku profilaksu u sklopu cjelokupne strategije prevencije HIV-1 infekcije, koja uključuje i druge mjere za sprječavanje infekcije virusom HIV-1 (npr. poznavanje statusa HIV-1 infekcije, redovito testiranje na druge spolno prenosive infekcije, uporabu prezervativa).

Apretude se smije primjenjivati samo za smanjenje rizika od HIV-1 infekcije u osoba za koje je potvrđeno da su negativne na HIV (vidjeti dio 4.3). Negativan status HIV infekcije treba redovito provjeravati. Kombinirani test na antigene i protutijela na HIV kao i test utemeljen na HIV RNA trebaju biti negativni. Propisivačima se savjetuje da provedu oba testa, čak i ako će nalazi testa utemeljenog na HIV RNA biti dostupni tek nakon peroralne primjene kabotegravira. Ako kombinirana strategija testiranja koja uključuje oba testa nije dostupna, testiranje tijekom primjene lijeka Apretude treba provesti u skladu s lokalnim smjernicama.

Ako su prisutni klinički simptomi akutne virusne infekcije i postoji sumnja u nedavno izlaganje virusu HIV-1 (unutar < 1 mjeseca), potrebno je ponovno potvrditi status HIV-1 infekcije.

#### Potencijalan rizik od rezistencije

Postoji potencijalan rizik od razvoja rezistencije na kabotegravir ako se osoba zarazi virusom HIV-1 prije, tijekom ili po završetku primjene kabotegravira. Kako bi se minimizirao taj rizik, neophodno je redovito provjeravati negativan status HIV-1 infekcije. Kombinirani test na antigene i protutijela na HIV kao i test utemeljen na HIV RNA trebaju biti negativni. Propisivačima se savjetuje da provedu oba testa, čak i ako će nalazi testa utemeljenog na HIV RNA biti dostupni tek nakon peroralne primjene kabotegravira. Ako kombinirana strategija testiranja koja uključuje oba testa nije dostupna, testiranje treba provesti u skladu s lokalnim smjernicama.

Osobe kojima se dijagnosticira HIV-1 infekcija moraju odmah započeti antiretrovirusnu terapiju (ART).

Apretude sam po sebi ne čini potpun terapijski režim za liječenje HIV-1 infekcije, a u nekih su se osoba s neutvrđenom HIV-1 infekcijom koje su primale samo Apretude razvile mutacije virusa HIV-1 povezane s rezistencijom na liječenje.

Nakon prekida primjene kabotegravira, u osoba koje su i dalje izložene riziku od infekcije HIV-om treba razmotriti druge oblike predekspozicijske profilakse i uvesti ih unutar 2 mjeseca od posljednje injekcije kabotegravira.

### Važnost pridržavanja terapije

Osobe treba povremeno upozoriti da se strogo pridržavaju preporučenog rasporeda primjene uvedne peroralne terapije kako bi se smanjio rizik od HIV-1 infekcije i potencijalnog razvoja rezistencije.

### Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene inhibitora integraze, uključujući kabotegravir, prijavljene su reakcije preosjetljivosti. Te su se reakcije manifestirale osipom, općim simptomima, a ponekad i poremećajem funkcije organa, uključujući oštećenje jetre. Primjenu lijeka Apretude i drugih suspektnih lijekova treba odmah prekinuti ako se razviju znakovi ili simptomi preosjetljivosti (uključujući, između ostaloga, težak osip ili osip praćen vrućicom, opću malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, hepatitis, eozinofiliju ili angioedem). Potrebno je pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze, te uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Hepatotoksičnost

U ograničenog broja osoba s ili bez otprije postojeće jetrene bolesti koje su primale kabotegravir prijavljena je hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.8). U kliničkim se ispitivanjima primjenjivala uvedna peroralna terapija kabotegravirom kako bi se identificirale osobe koje bi mogle biti izložene riziku od hepatotoksičnosti.

Preporučuje se kliničko i laboratorijsko praćenje, a ako se hepatotoksičnost potvrdi, potrebno je prekinuti primjenu Apretude tableta, a osobe liječiti u skladu s kliničkom indikacijom.

### Adolescenti

Kod primjene kabotegravira prijavljene su suicidalne misli i pokušaj samoubojstva, naročito u osoba s otprije postojećom psihijatrijskom bolešću (vidjeti dio 4.8). Premda u kliničkim ispitivanjima nije utvrđena povećana incidencija psihijatrijske bolesti u adolescenata u odnosu na odrasle ispitanike, s obzirom na osjetljivost adolescentne populacije, potrebno ih je savjetovati prije propisivanja i povremeno tijekom primjene lijeka Apretude, te liječiti kad je to klinički indicirano.

### Interakcije s drugim lijekovima

Potreban je oprez pri propisivanju Apretude tableta zajedno s lijekovima koji mogu smanjiti izloženost tom lijeku (vidjeti dio 4.5).

Antacide koji sadrže polivalentne katione preporučuje se uzeti najmanje 2 sata prije odnosno 4 sata nakon uzimanja Apretude tableta (vidjeti dio 4.5).

### Pomoćne tvari

Osobe s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku kabotegravira

Kabotegravir se prvenstveno metabolizira djelovanjem uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1, a u manjoj mjeri i djelovanjem UGT1A9. Očekuje se da će lijekovi koji su snažni induktori UGT1A1 ili UGT1A9 sniziti koncentracije kabotegravira u plazmi i tako smanjiti njegovu djelotvornost (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 2 u nastavku). U slabih metabolizatora za UGT1A1 kod kojih dolazi do maksimalne kliničke inhibicije UGT1A1, srednja vrijednost AUC-a,  $C_{max}$  i  $C_{tau}$  peroralno primijenjenog kabotegravira povećala se za do 1,5 puta (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Apretude u prisutnosti inhibitora UGT1A1.

Kabotegravir je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), međutim zbog njegove visoke permeabilnosti ne očekuje se promjena apsorpcije kad se primjenjuje istodobno s inhibitorima P-gp-a ili BCRP-a.

##### Utjecaj kabotegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

*In vivo* kabotegravir nije imao utjecaj na midazolam, probni supstrat enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4). *In vitro* kabotegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4.

Kabotegravir je *in vitro* inhibirao prijenosnike organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1 ( $IC_{50}=0,81 \mu M$ ) i OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu M$ ). Budući da kabotegravir može povećati AUC supstrata OAT1/3 sve do približno 80%, preporučuje se oprez kad se primjenjuje istodobno s lijekovima uskog terapijskog indeksa koji su supstrati OAT1/3 (npr. metotreksatom).

S obzirom na profil djelovanja *in vitro* i profil kliničkih interakcija s drugim lijekovima, ne očekuje se da će kabotegravir izmijeniti koncentracije drugih antiretrovirusnih lijekova, uključujući inhibitore proteaze, nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, inhibitore integraze, inhibitore ulaska u stanicu i ibalizumab.

Podaci o interakcijama s drugim lijekovima navedeni u Tablici 2 proizlaze iz ispitivanja oralnog kabotegravira (povećanje je označeno kao ‘↑’, smanjenje kao ‘↓’, stanje bez promjene kao ‘↔’, površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme kao ‘AUC’, maksimalna zabilježena koncentracija kao ‘ $C_{max}$ ’, a koncentracija na kraju intervala doziranja kao ‘ $C_{\tau}$ ’).

**Tablica 2. Interakcije s drugim lijekovima**

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>Antivirusni lijekovi za HIV-1 infekciju</i>		
Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze: etravirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 1% $C_{max}$ ↑ 4% $C_{\tau}$ ↔ 0%	Etravirin nije značajno izmijenio koncentraciju kabotegravira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu Apretude tableta.

Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze: rilpivirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 14%  rilpivirin ↔ AUC ↓ 1% C <sub>max</sub> ↓ 4% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	Rilpivirin nije značajno izmijenio koncentraciju kabotegravira u plazmi niti je kabotegravir značajno izmijenio koncentraciju rilpivirina u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Apretude ni rilpivirina kod njihove istodobne primjene.
<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin okskarbazepin fenitoin fenobarbital	kabotegravir ↓	Metabolički induktori mogu značajno sniziti koncentracije kabotegravira, istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antacidi</i>		
antacidi (npr. magnezij, aluminij ili kalcij)	kabotegravir ↓	Istodobna primjena s antacidnim nadomjescima nije se ispitivala, ali mogla bi smanjiti apsorpciju peroralno primijenjenog kabotegravira. Antacide koji sadrže polivalentne katione preporučuje se uzeti najmanje 2 sata prije odnosno 4 sata nakon peroralne primjene lijeka Apretude (vidjeti dio 4.4).
<i>Antimikobakterijski lijekovi</i>		
rifampicin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 6%	Rifampicin je značajno snizio koncentraciju kabotegravira u plazmi, što će vjerojatno dovesti do gubitka terapijskog učinka. Budući da nisu ustanovljene preporuke za doziranje kod istodobne primjene lijeka Apretude i rifampicina, njihova je istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
rifapentin	kabotegravir ↓	Rifapentin može značajno sniziti koncentracije kabotegravira u plazmi, istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
rifabutin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C <sub>max</sub> ↓ 17% C <sub>τ</sub> ↓ 26%	Rifabutin nije značajno izmijenio koncentraciju kabotegravira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Oralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) i levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C <sub>max</sub> ↓ 8% C <sub>τ</sub> ↔ 0%  LNG ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 7%	Kabotegravir nije izmijenio koncentracije etinilestradiola i levonorgestrela u plazmi u klinički značajnoj mjeri. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva kod njihove istodobne primjene s Apretude tabletama.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi

Ako žena planira trudnoću, s njom treba razgovarati o koristima i rizicima uvođenja/nastavka predekspozicijske profilakse lijekom Apretude.

### Trudnoća

Podaci o primjeni kabotegravira u trudnica su ograničeni. Nije poznat učinak kabotegravira na trudnoću.

Kabotegravir nije bio teratogen kad se ispitivao na skotnim ženkama štakora i kunića, ali su kod razina izloženosti većih od onih koje se postižu terapijskom dozom zabilježeni toksični učinci na reprodukciju životinja (vidjeti dio 5.3). Nije poznat značaj za trudnoću u ljudi.

Ne preporučuje se uzimati tablete lijeka Apretude tijekom trudnoće, osim u slučajevima kad očekivana korist opravdava mogući rizik za fetus.

### Dojenje

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama, očekuje se da se će se kabotegravir izlučivati u majčino mlijeko, premda to nije potvrđeno u ljudi.

Ženama se preporučuje da doje samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik za dojenče.

### Plodnost

Nema podataka o učincima kabotegravira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve učinke kabotegravira na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Osobe treba upozoriti da su tijekom primjene Apretude tableta prijavljene omaglica, somnolencija i umor. Kad se razmatra sposobnost pojedine osobe da upravlja vozilima ili radi sa strojevima, treba imati na umu njezino kliničko stanje i profil nuspojava Apretude tableta.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju HPTN 083 bile su: glavobolja (17%) i proljev (14%).

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju HPTN 084 bile su: glavobolja (23%) i povišene vrijednosti transaminaza (19%).

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave kabotegravira utvrđene su na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja faze III (HPTN 083 i HPTN 084) i podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. U ispitivanju HPTN 083, medijan trajanja zasljepljene primjene ispitivanog lijeka iznosio je 65 tjedana i 2 dana (od 1 dana do 156 tjedana i 1 dan), dok je ukupna izloženost kabotegraviru iznosila 3231 osoba-godina. U ispitivanju HPTN 084, medijan trajanja zasljepljene primjene ispitivanog lijeka iznosio je 64 tjedna i 1 dan (od 1 dana do 153 tjedna i 1 dana), dok je ukupna izloženost kabotegraviru iznosila 2009 osoba-godina.

Nuspojave utvrđene kod primjene kabotegravira u odraslih i adolescenata navedene su u Tablici 3 prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tablica 3. Tablični prikaz nuspojava**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost* <sup>4</sup>
Psihijatrijski poremećaji	često	neuobičajeni snovi nesanica depresija anksioznost
	manje često	pokušaj samoubojstva <sup>4</sup> ; suicidalne misli <sup>4</sup> (naročito u osoba s otprije postojećom psihijatrijskom bolešću)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
	manje često	somnolencija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev
	često	mučnina bol u abdomenu <sup>1</sup> flatulencija povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip <sup>2</sup>
	manje često	urtikarija* <sup>4</sup> angioedem* <sup>4</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija <sup>3</sup>
	često	umor malaksalost
Pretrage	vrlo često	povišene vrijednosti transaminaza
	manje često	povećanje tjelesne težine povišene vrijednosti bilirubina u krvi

<sup>1</sup> Bol u abdomenu uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: bol u gornjem dijelu abdomena i bol u abdomenu.

<sup>2</sup> Osip uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: osip, eritemski osip, makularni osip, makulopapularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritički osip.

<sup>3</sup> Pireksija uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: pireksiju i osjećaj vrućine.

<sup>4</sup> Ova je nuspojava utvrđena na temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Kategorija učestalosti temelji se na podacima o osobama izloženima kabotegraviru u sklopu randomiziranih kliničkih ispitivanja.

\*Vidjeti dio 4.4

## Opis odabranih nuspojava

### *Povećanje tjelesne težine*

U 41. odnosno 97. tjednu ispitivanja HPTN 083, među sudionicima koji su primali kabotegravir zabilježeno je povećanje tjelesne težine za medijan od 1,2 kg (interkvartilni raspon [IKR] -1,0; 3,5; n=1623) odnosno 2,1 kg (IKR -0,9; 5,9; n=601) u odnosu na početnu vrijednost, dok je među onima koji su primali tenofoviridizoproksilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) zabilježeno povećanje tjelesne težine za medijan od 0,0 kg (IKR -2,1; 2,4; n=1611) odnosno 1,0 kg (IKR -1,9; 4,0; n=598) u odnosu na početnu vrijednost.

U 41. odnosno 97. tjednu ispitivanja HPTN 084, među sudionicama koje su primale kabotegravir zabilježeno je povećanje tjelesne težine za medijan od 2,0 kg (IKR 0,0; 5,0; n=1151) odnosno 4,0 kg (IKR 0,0; 8,0; n=216) u odnosu na početnu vrijednost, dok je među onima koje su primale tenofoviridizoproksilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) zabilježeno povećanje tjelesne težine za medijan od 1,0 kg (IKR -1,0; 4,0; n=1131) odnosno 3,0 kg (IKR -1,0; 6,0; n=218) u odnosu na početnu vrijednost.

### *Promjene biokemijskih laboratorijskih parametara*

U ispitivanjima HPTN 083 i HPTN 084, sličan udio sudionika u skupinama koje su primale kabotegravir i skupinama koje su primale TDF/FTC imao je povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (ALT/AST), a maksimalna povišenja nakon početka ispitivanja uglavnom su bila 1. i 2. stupnja. U ispitivanju HPTN 083, broj sudionika u skupinama koje su primale kabotegravir odnosno TDF/FTC i kod kojih su maksimalna povišenja vrijednosti ALT-a nakon početka ispitivanja bila 3. ili 4. stupnja iznosio je 40 (2%) odnosno 44 (2%), dok je broj onih kod kojih su maksimalna povišenja vrijednosti AST-a bila 3. ili 4. stupnja iznosio 68 (3%) odnosno 79 (3%). U ispitivanju HPTN 084, broj sudionica u skupinama koje su primale kabotegravir odnosno TDF/FTC i kod kojih su maksimalna povišenja vrijednosti ALT-a nakon početka ispitivanja bila 3. ili 4. stupnja iznosio je 12 (< 1%) odnosno 18 (1%), dok je broj onih kod kojih su maksimalna povišenja vrijednosti AST-a bila 3. ili 4. stupnja iznosio 15 (< 1%) odnosno 14 (< 1%).

Nekoliko je sudionika i u skupini koja je primala kabotegravir i u onoj koja je primala TDF/FTC imalo povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a kao nuspojavu liječenja koja je dovela do prekida primjene ispitivanog lijeka. U ispitivanju HPTN 083, broj sudionika u skupinama koje su primale kabotegravir odnosno TDF/FTC i koji su prekinuli liječenje zbog povišenih vrijednosti ALT-a iznosio je 29 (1%) odnosno 31 (1%), dok je broj onih koji su prekinuli liječenje zbog povišenih vrijednosti AST-a iznosio 7 (< 1%) odnosno 8 (< 1%). U ispitivanju HPTN 084, broj sudionica u skupinama koje su primale kabotegravir odnosno TDF/FTC i koje su prekinule liječenje zbog povišenih vrijednosti ALT-a iznosio je 12 (< 1%) odnosno 15 (< 1%), dok nijedna sudionica nije prekinula liječenje zbog povišenih vrijednosti AST-a.

## Adolescenti

Na temelju podataka iz dvaju otvorenih, multicentričnih kliničkih ispitivanja provedenih u 64 rizična adolescenta (mlađa od 18 godina i tjelesne težine  $\geq 35$  kg pri uključivanju u ispitivanje) koja nisu bila zaražena HIV-om i koja su primala kabotegravir, nisu opaženi novi sigurnosni problemi u odnosu na sigurnosni profil utvrđen u odraslih osoba koje su primale kabotegravir kao predekspozicijsku profilaksu za HIV-1 infekciju u ispitivanjima HPTN 083 i HPTN 084.

Prema podacima iz analize provedene u 16. tjednu ispitivanja MOCHA u 23 adolescenta s HIV infekcijom (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine  $\geq 35$  kg) koja su primala kombiniranu antiretrovirusnu terapiju kao osnovno liječenje, nakon dodavanja najprije oralnog, a zatim i injekcijskog kabotegravira (n=8) nisu opaženi novi sigurnosni problemi u odnosu na sigurnosni profil utvrđen kod primjene kabotegravira u odraslih (vidjeti dio 5.1).



## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Ne postoji specifično liječenje za predoziranje lijekom Apretude. U slučaju predoziranja osobi treba pružiti potpuno liječenje te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

Poznato je da se kabotegravir u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi pa nije vjerojatno da će dijaliza pridonijeti uklanjanju lijeka iz tijela.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu, inhibitori integraze, ATK oznaka: J05AJ04

#### Mehanizam djelovanja

Kabotegravir inhibira integrazu HIV-a vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi*

Kabotegravir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv laboratorijskih sojeva virusa HIV-1 divljeg tipa, uz srednju vrijednost koncentracije kabotegravira potrebnu za smanjenje virusne replikacije za 50% ( $EC_{50}$ ) od 0,22 nM u mononuklearnim stanicama periferne krvi, 0,74 nM u stanicama 293T te 0,57 nM u stanicama MT-4. Kabotegravir je u staničnoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv panela od 24 klinička izolata HIV-1 (po 3 izolata podtipa A, B, C, D, E, F i G iz skupine M te 3 izolata iz skupine O) uz vrijednosti  $EC_{50}$  za HIV-1 u rasponu od 0,02 nM do 1,06 nM. Vrijednosti  $EC_{50}$  kabotegravira protiv triju kliničkih izolata virusa HIV-2 kretale su se u rasponu od 0,10 nM do 0,14 nM.

##### *Antivirusna aktivnost u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima*

Nijedan lijek s inherentnom aktivnošću protiv HIV-a nije djelovao antagonistički na antiretrovirusnu aktivnost kabotegravira (ocjene su provedene *in vitro* u kombinaciji s rilpivirinom, lamivudinom, tenofovirom i emtricitabinom).

##### *Rezistencija in vitro*

Izolacija iz HIV-1 divljeg tipa i aktivnost protiv rezistentnih sojeva: tijekom 112-dnevne pasaže soja IIB nisu opaženi virusi za koje se  $EC_{50}$  kabotegravira povećao > 10 puta. Nakon pasaže HIV-1 divljeg tipa (s polimorfizmom T124A) u prisutnosti kabotegravira pojavile su se sljedeće mutacije integraze: Q146L (raspon faktora promjene: 1,3 - 4,6), S153Y (raspon faktora promjene: 2,8 - 8,4) i I162M (faktor promjene: 2,8). Kako je gore navedeno, detekcija T124A znači izdvajanje otprije postojeće manjinske varijante koja ne pokazuje diferencijalnu osjetljivost na kabotegravir. Nisu izdvojene aminokiselinske supstitucije u integraznoj regiji pri pasaži HIV-1 divljeg tipa (soj NL-342) u prisutnosti 6,4 nM kabotegravira tijekom razdoblja do 56. dana.

Među virusima s više mutacija, najveći faktor promjene opažen je kod mutanata koji su sadržavali Q148K ili Q148R. Kombinacija mutacija E138K/Q148H smanjila je osjetljivost na kabotegravir 0,92 puta, dok je kombinacija E138K/Q148R smanjila osjetljivost na kabotegravir 12 puta, a E138K/Q148K čak 81 put. Mutacije G140C/Q148R i G140S/Q148R smanjile su osjetljivost na kabotegravir 22 odnosno 12 puta. Iako mutacija N155H nije promijenila osjetljivost na kabotegravir, kombinacija N155H/Q148R smanjila ju je 61 put. Druge višestruke mutacije koje su dovele do faktora promjene od 5 - 10 uključuju: T66K/L74M (faktor promjene: 6,3), G140S/Q148K (faktor promjene: 5,6), G140S/Q148H (faktor promjene: 6,1) i E92Q/N155H (faktor promjene: 5,3).

### *Rezistencija in vivo*

#### *HPTN 083*

U primarnoj analizi podataka iz ispitivanja HPTN 083 zabilježeno je 13 incidentnih infekcija u skupini koja je primala kabotegravir i 39 incidentnih infekcija u skupini koja je primala tenofovir dizoproksilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC). U skupini koja je primala kabotegravir 5 incidentnih infekcija javilo se nakon primjene predekspozicijske profilakse injekcijama kabotegravira, pri čemu su 4 sudionika injekcije primila u skladu s predviđenim rasporedom, dok je 1 sudionik jednu injekciju primio izvan tog rasporeda. Pet incidentnih infekcija javilo se  $\geq 6$  mjeseci nakon posljednje doze kabotegravira u sklopu predekspozicijske profilakse. Tri incidentne infekcije zabilježene su tijekom uvodne peroralne terapije.

Pri prvom posjetu pri kojem je virusno opterećenje HIV-om iznosilo  $> 500$  kopija/ml nastojale su se provesti genotipizacija i fenotipizacija HIV-a. Od 13 incidentnih infekcija u skupini koja je primala kabotegravir, 4 sudionika imala su mutacije povezane s rezistencijom na inhibitore prijenosa lanca integrazom (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Među 4 sudionika s rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) u skupini koja je primala TDF/FTC (uključujući 3 sudionika koja su imala rezistenciju na više skupina lijekova), tri sudionika imala su mutaciju M184V/I, a jedan mutaciju K65R.

Nijedan od 5 sudionika koji su se zarazili nakon dugotrajnog prekida primjene kabotegravira nije imao mutacije povezane s rezistencijom na INSTI. Za jednog od tih 5 sudionika, koji je imao koncentraciju HIV-1 RNA od samo 770 kopija/ml, nisu se mogli utvrditi ni genotip ni fenotip. Za jednog od preostala 4 sudionika nije se mogao utvrditi fenotip integreaze. Preostala 3 sudionika ostala su osjetljiva na sve INSTI.

Tri sudionika zarazila su se tijekom uvodne peroralne terapije, prije primanja injekcija kabotegravira. Jedan sudionik s nemjerljivim razinama kabotegravira u plazmi nije imao mutacija povezanih s rezistencijom na INSTI i bio je osjetljiv na sve lijekove iz te skupine. Dva su sudionika s mjerljivim koncentracijama kabotegravira u plazmi imala mutacije povezane s rezistencijom na INSTI. Prvi je sudionik imao mutacije E138E/K, G140G/S, Q148R i E157Q povezane s rezistencijom na INSTI. Fenotip integreaze nije se mogao utvrditi. Drugi je sudionik imao mutacije E138A i Q148R povezane s rezistencijom na INSTI. Taj je virus bio rezistentan na kabotegravir (faktor promjene = 5,92), ali osjetljiv na dolutegravir (faktor promjene = 1,69).

Pet sudionika zarazilo se virusom HIV-1, iako je njih 4 primilo injekcije kabotegravira prema predviđenom rasporedu, dok je jedan sudionik jednu injekciju primio izvan tog rasporeda. Dva su sudionika imala premalo virusno opterećenje za analizu. Treći sudionik nije imao mutacija povezanih s rezistencijom na INSTI pri prvom posjetu pri kojemu mu je utvrđena viremija (17. tjedan), ali je nakon 112 odnosno 117 dana imao mutaciju R263K. Dok se nakon 112 dana nije mogao utvrditi fenotip, fenotipizacija provedena nakon 117 dana pokazala je da je virus osjetljiv i na kabotegravir (faktor promjene: 2,32) i na dolutegravir (faktor promjene = 2,29). Četvrti je sudionik imao mutacije G140A i Q148R povezane s rezistencijom na INSTI. Fenotipizacijom je utvrđena rezistencija na kabotegravir (faktor promjene = 13), ali osjetljivost na dolutegravir (faktor promjene = 2,09). Peti sudionik nije imao mutacija povezanih s rezistencijom na INSTI.

Pored 13 incidentnih infekcija još je jedan sudionik imao HIV-1 infekciju pri uključivanju u ispitivanje, no u tom trenutku nije imao mutacija povezanih s rezistencijom na INSTI. Međutim,

nakon 60 dana utvrđeno je da ima mutacije E138K i Q148K povezane s rezistencijom na INSTI. Fenotip se nije mogao utvrditi.

Nakon primarne analize provedeno je prošireno retrospektivno virološko testiranje kako bi se bolje opisalo vrijeme zaraze HIV-om. Tim je testiranjem utvrđeno da je jedna od 13 incidentnih infekcija u sudionika koji je primio injekcije kabotegravira prema predviđenom rasporedu prevalentna infekcija.

#### *HPTN 084*

U primarnoj analizi podataka iz ispitivanja HPTN 084 zabilježene su 4 incidentne infekcije u skupini koja je primala kabotegravir i 36 incidentnih infekcija u skupini koja je primala TDF/FTC.

U skupini koja je primala kabotegravir 2 incidentne infekcije javile su se tijekom razdoblja primjene injekcija; jedna je sudionica primila 3 injekcije kabotegravira sa zakašnjenjem, a nijedna od te dvije sudionice nije se pridržavala peroralne terapije kabotegravirom.

Dvije incidentne infekcije javile su se nakon posljednje peroralne doze kabotegravira; nijedna od te dvije sudionice nije se pridržavala peroralne terapije kabotegravirom. Prvi posjet pri kojemu je utvrđen pozitivan nalaz na HIV bio je približno 11 tjedana nakon uključivanja u ispitivanje za jednu sudionicu, odnosno 57 tjedana nakon uključivanja u ispitivanje za drugu.

Pri prvom posjetu pri kojemu je virusno opterećenje HIV-om iznosilo > 500 kopija/ml (prvi posjet pri kojemu je utvrđena viremija) nastojala se provesti genotipizacija HIV-a. Rezultati genotipizacije HIV-a bili su dostupni za 3 od 4 sudionice iz skupine koja je primala kabotegravir. Nije utvrđena nijedna značajna mutacija povezana s rezistencijom na INSTI.

Rezultati genotipizacije HIV-a bili su dostupni za 33 od 36 sudionica s incidentnim infekcijama u skupini koja je primala TDF/FTC. Jedna je sudionica imala značajnu mutaciju povezanu s rezistencijom na NRTI (M184V); ta je sudionica imala i mutaciju K103N povezanu s rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI). Devet drugih sudionica imalo je rezistenciju na NNRTI (7 sudionica imalo je mutaciju K103N samostalno ili u kombinaciji s mutacijama E138A ili P225H; 1 sudionica imala je samo mutaciju K101E; 1 sudionica imala je samo mutaciju E138K).

Nakon primarne analize provedeno je prošireno retrospektivno virološko testiranje kako bi se bolje opisalo vrijeme zaraze virusom HIV-1. Tim je testiranjem utvrđeno da je 1 od 4 incidentne HIV-1 infekcije u sudionica koje su primale kabotegravir prevalentna infekcija.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost kabotegravira za predekspozicijsku profilaksu ocjenjivala se u dvama randomiziranim (1:1), dvostruko slijepim, multicentričnim, kontroliranim ispitivanjima s dvjema skupinama. Djelotvornost kabotegravira uspoređivala se s onom tenofovir dizoproksilfumarata (TDF)/emtricitabina (FTC) za peroralnu primjenu jedanput na dan.

Sudionici randomizirani za primanje kabotegravira liječenje su započeli uvodnom peroralnom terapijom koja je uključivala jednu tabletu kabotegravira od 30 mg i placebo jedanput na dan tijekom razdoblja do 5 tjedana, nakon čega su primali intramuskularne (i.m.) injekcije kabotegravira (jedna injekcija od 600 mg u 1. i 2. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca) i tabletu placeba jedanput na dan. Sudionici randomizirani za primanje kombinacije TDF/FTC liječenje su započeli peroralnom terapijom koja je uključivala TDF 300 mg/FTC 200 mg i placebo tijekom razdoblja do 5 tjedana, nakon čega su primali peroralnu terapiju koja je uključivala TDF 300 mg/FTC 200 mg jedanput na dan i i.m. injekcije placeba (3 ml, 20%-tna lipidna injekcijska emulzija u 1. i 2. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca).

### HPTN 083

U ispitivanju neinferiornosti HPTN 083, 4566 cisrodnih muškaraca i transrodnih žena koji su imali spolne odnose s muškarcima bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za primanje kabotegravira (n=2281) ili kombinacije TDF/FTC (n=2285) kao zaslijepljene ispitivane terapije do 153. tjedna.

Na početku je ispitivanja medijan dobi sudionika iznosio 26 godina, 12% sudionika činile su transrodne žene, 72% njih nisu bili bijelci, 67% njih imalo je < 30 godina, a < 1% njih više od 60 godina.

Primarna mjera ishoda bila je stopa incidentnih HIV infekcija među sudionicima randomiziranima za peroralnu i injekcijsku terapiju kabotegravirom u odnosu na one koji su primali peroralnu terapiju kombinacijom TDF/FTC (uz korekciju za prijevremeni prekid primjene). Primarnom analizom utvrđena je superiornost kabotegravira u odnosu na TDF/FTC, uz smanjenje rizika od incidentne HIV infekcije za 66% i omjer hazarda (95% CI) od 0,34 (0,18; 0,62); daljnjim je testiranjem utvrđeno da je jedna infekcija opažena uz kabotegravir prevalentna, pa je smanjenje rizika od incidentne infekcije zapravo iznosilo 69% u odnosu na TDF/FTC (vidjeti Tablicu 4).

**Tablica 4. Primarna mjera ishoda za djelotvornost: usporedba stopa incidentnih HIV infekcija tijekom randomizirane faze ispitivanja HPTN 083 (modificirana populacija predviđena za liječenje [engl. *modified intent-to-treat*, mITT], prošireno retrospektivno virološko testiranje)**

	<b>Kabotegravir (N=2278)</b>	<b>TDF/FTC (N=2281)</b>	<b>P-vrijednost za superiornost</b>
Osoba-godina	3211	3193	
Incidentne HIV-1 infekcije (stopa incidencije na 100 osoba-godina)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Omjer hazarda (95% CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

<sup>1</sup>Nakon primarne analize provedeno je prošireno retrospektivno virološko testiranje kako bi se bolje opisalo vrijeme zaraze HIV-om. Tim je testiranjem utvrđeno da je jedna od 13 incidentnih infekcija opaženih uz kabotegravir prevalentna infekcija. Prvobitan omjer hazarda (95% CI) iz primarne analize iznosi 0,34 (0,18; 0,62).

Nalazi iz svih analiza podskupina odgovarali su sveukupnom zaštitnom učinku, pa je tako u sudionika randomiziranih u skupinu koja je primala kabotegravir opažena niža stopa incidentnih HIV-1 infekcija nego u sudionika randomiziranih u skupinu koja je primala TDF/FTC (vidjeti Tablicu 5).

**Tablica 5. Stopa incidentnih HIV-1 infekcija prema podskupinama u ispitivanju HPTN 083 (mITT populacija, prošireno retrospektivno virološko testiranje)**

Podskupina	Incidencija na 100 osoba-godina uz kabotegravir	Izloženost kabotegraviru (osoba-godina)	Incidencija na 100 osoba-godina uz TDF/FTC	Izloženost kombinaciji TDF/FTC (osoba-godina)	HR (95% CI)
<b>Dob</b>					
< 30 godina	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 godina	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Spol</b>					
Cisrodni muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
Transrodne žene koje imaju spolne odnose s muškarcima	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Rasa (SAD)</b>					
Crci	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Ostali	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Regija</b>					
SAD	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinska Amerika	0,49	1021	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Azija	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

#### *HPTN 084*

U ispitivanju superiornosti HPTN 084, 3224 cisrodne žene bile su randomizirane u omjeru 1:1 za primanje kabotegravira (n=1614) ili kombinacije TDF/FTC (n=1610) kao zaslijepljene ispitivane terapije do 153. tjedna.

Na početku je ispitivanja medijan dobi sudionica iznosio 25 godina, > 99% sudionica nisu bile bjelkinje, > 99% njih činile su cisrodne žene, a 49% njih imalo je < 25 godina, dok je maksimalna dob iznosila 45 godina.

Primarna mjera ishoda bila je stopa incidentnih HIV infekcija među sudionicama randomiziranima za peroralnu i injekcijsku terapiju kabotegravirom u odnosu na one koje su primale peroralnu terapiju kombinacijom TDF/FTC (uz korekciju za prijevremeni prekid primjene). Primarnom analizom utvrđena je superiornost kabotegravira u odnosu na TDF/FTC, uz smanjenje rizika od incidentne HIV-1 infekcije za 88% i omjer hazarda (95% CI) od 0,12 (0,05; 0,31); daljnjim je testiranjem utvrđeno da je 1 infekcija opažena uz kabotegravir prevalentna, pa je smanjenje rizika od incidentne HIV-1 infekcije zapravo iznosilo 90% u odnosu na TDF/FTC (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6. Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju HPTN 084: usporedba stopa incidentnih HIV infekcija tijekom randomizirane faze (mITT populacija, prošireno retrospektivno virološko testiranje)**

	<b>Kabotegravir (N=1613)</b>	<b>TDF/FTC (N=1610)</b>	<b>P-vrijednost za superiornost</b>
Osoba-godina	1960	1946	
Incidentne HIV-1 infekcije (stopa incidencije na 100 osoba-godina)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Omjer hazarda (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

<sup>1</sup>Nakon primarne analize provedeno je prošireno retrospektivno virološko testiranje kako bi se bolje opisalo vrijeme zaraze virusom HIV-1. Tim je testiranjem utvrđeno da je 1 od 4 incidentne HIV-1 infekcije u sudionica koje su primale kabotegravir prevalentna infekcija. Prvobitan omjer hazarda korigiran za prijevremeni prekid primjene (95% CI) iz primarne analize iznosi 0,12 (0,05; 0,31).

Nalazi iz unaprijed planiranih analiza podskupina odgovarali su sveukupnom zaštitnom učinku, pa je tako u sudionica randomiziranih za primanje kabotegravira opažena niža stopa incidentnih HIV-1 infekcija nego u sudionica randomiziranih za primanje kombinacije TDF/FTC (vidjeti Tablicu 7).

**Tablica 7. Stopa incidentnih HIV-1 infekcija prema podskupinama u ispitivanju HPTN 084 (mITT populacija, prošireno retrospektivno virološko testiranje)**

Podskupina	Incidencija na 100 osoba-godina uz kabotegravir	Izloženost kabotegraviru (osoba-godina)	Incidencija na 100 osoba-godina uz TDF/FTC	Izloženost kombinaciji TDF/FTC (osoba-godina)	HR (95% CI)
<b>Dob</b>					
< 25 godina	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 godina	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>ITM</b>					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tableta lijeka Apretude u djece mlađe od 12 godina za prevenciju HIV-1 infekcije.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika kabotegravira usporediva je u zdravih ispitanika i onih s HIV infekcijom te je u svim populacijama utvrđena ista apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija. Kabotegravir pokazuje umjeren stupanj farmakokinetičke varijabilnosti. U ispitivanjima faze I u zdravih ispitanika, interindividualni CVb% za AUC, C<sub>max</sub> i C<sub>tau</sub> kretao se u rasponu od 26% do 34% u svim ispitivanjima provedenima u zdravih ispitanika. Intraindividualna varijabilnost (CVw%) niža je od interindividualne varijabilnosti.

**Tablica 8. Farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene kabotegravira jedanput na dan u odraslih**

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5., 95. percentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg·h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Uvodna peroralna terapija <sup>3</sup>	30 mg jedanput na dan	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

<sup>1</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara temeljile su se na pojedinačnim *post-hoc* procjenama iz populacijskih farmakokinetičkih modela za ispitanike u ispitivanjima faze III.

<sup>2</sup> tau se odnosi na interval doziranja: 24 sata za peroralnu primjenu.

<sup>3</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara kod uvodne peroralne terapije odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

### Apsorpcija

Kabotegravir se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, pri čemu se medijan T<sub>max</sub> postiže 3 sata nakon primjene doze u obliku tablete. Uz primjenu jedanput na dan, stanje farmakokinetičke dinamičke ravnoteže postiže se u roku od 7 dana.

Kabotegravir se može primijeniti s hranom ili bez nje. Bioraspoloživost kabotegravira neovisna je o sadržaju obroka: obroci s visokim udjelom masti povisili su AUC<sub>(0-∞)</sub> kabotegravira za 14%, a C<sub>max</sub> za 14% u odnosu na primjenu natašte. Ta povećanja nisu klinički značajna.

Apsolutna bioraspoloživost kabotegravira nije ustanovljena.

### Distribucija

Prema *in vitro* podacima, kabotegravir se u velikoj mjeri (> 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije (V<sub>z</sub>/F) u plazmi nakon peroralne primjene tableta iznosila je 12,3 l. U ljudi je V<sub>c</sub>/F kabotegravira u plazmi procijenjen na 5,27 l, a V<sub>p</sub>/F na 2,43 l. Te procjene volumena, u kombinaciji s pretpostavkom visoke bioraspoloživosti, ukazuju na određenu distribuciju kabotegravira u izvanstanični prostor.

U ispitivanju provedenom u zdravih sudionika (n=15) kabotegravir je pronađen u genitalnom sustavu žena i muškaraca nakon primjene jedne i.m. injekcije od 600 mg. Medijan koncentracija kabotegravira 3. dana (najraniji uzorak tkiva za farmakokinetičku analizu) iznosio je 0,49 µg/ml u cervikalnom tkivu, 0,29 µg/ml u cervikovaginalnoj tekućini, 0,37 µg/ml u vaginalnom tkivu, 0,32 µg/ml u rektalnom tkivu i 0,69 µg/ml u rektalnoj tekućini, što premašuje vrijednosti PA-IC90 *in vitro*.

Kabotegravir *in vitro* nije bio supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ni prijenosnika organskih kationa 1 (engl. *organic cation transporter 1*, OCT1).

### Biotransformacija

Kabotegravir se prvenstveno metabolizira putem UGT1A1, a u manjoj mjeri i putem UGT1A9. Kabotegravir je najzastupljenija cirkulirajuća djelatna tvar u plazmi, koja čini > 90% ukupnog radioaktivnog izotopa <sup>14</sup>C u plazmi. Nakon peroralne primjene u ljudi kabotegravir se prvenstveno eliminira metabolizmom, dok je stopa eliminacije nepromijenjenog kabotegravira kroz bubrege niska (< 1% doze). Četrdeset i sedam posto (47%) ukupne peroralne doze izlučuje se kroz feces u obliku nepromijenjenog kabotegravira. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorbiranog lijeka ili izlučivanja glukuronidnog konjugata u žuč, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi do ishodišne djelatne tvari. Kabotegravir je pronađen u uzorcima žuči iz dvanaesnika. Glukuronidni metabolit također je pronađen u nekim uzorcima žuči iz dvanaesnika ali ne u svima. Dvadeset i sedam posto (27%) ukupne peroralne doze izlučuje se kroz urin, prvenstveno u obliku glukuronidnog metabolita (75% radioaktivnosti u urinu, 20% ukupne doze).

Kabotegravir nije klinički relevantan inhibitor sljedećih enzima i prijenosnika: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 i UGT2B17, P-gp-a, BCRP-a, pumpe za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 i MATE2-K, proteina koji uzrokuju rezistenciju na veći broj lijekova (engl. *multidrug resistance protein*, MRP) 2 ili MRP4.

### Eliminacija

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka kabotegravira iznosi 41 h, a prividni klirens (CL/F) 0,21 l/h.

### Polimorfizmi

Prema metaanalizi podataka iz ispitivanja u kojima su sudjelovali zdravi ispitanici i osobe s HIV infekcijom, u ispitanika s genotipovima UGT1A1 koji su uzrokovali loš metabolizam kabotegravira zabilježena je srednja vrijednost porasta AUC-a,  $C_{max}$  i  $C_{tau}$  kabotegravira u stanju dinamičke ravnoteže za 1,3 - 1,5 puta u odnosu na ispitanike s genotipovima povezanim s normalnim metabolizmom putem UGT1A1. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu u ispitanika s polimorfizmima UGT1A1.

### Posebne populacije

#### *Spol*

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj spola na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola.

#### *Rasa*

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj rase na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju rase.

#### *Indeks tjelesne mase (ITM)*

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj ITM-a na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju ITM-a.

#### *Adolescenti*

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajne razlike u izloženosti između adolescenata s HIV-1 infekcijom i odraslih osoba s HIV-1 infekcijom ili bez nje koji su sudjelovali u programu razvoja kabotegravira, pa nije potrebno prilagođavati dozu u adolescenata tjelesne težine  $\geq 35$  kg.

**Tablica 9. Očekivani farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene kabotegravira jedanput na dan u adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina ( $\geq 35$  kg)**

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5., 95. percentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (µg•h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Uvodna peroralna terapija <sup>c</sup>	30 mg jedanput na dan	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

<sup>a</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara dobivene su simulacijama utemeljenima na populacijskom farmakokinetičkom modelu u virtualnoj populaciji adolescenata s HIV-1 infekcijom i tjelesnom težinom od 35 - 156 kg.

<sup>b</sup> tau se odnosi na interval doziranja: 24 sata za peroralnu primjenu.

<sup>c</sup> Vrijednosti farmakokinetičkih parametara kod uvedne peroralne terapije odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.



Farmakokinetika i preporučena doza kabotegravira u djece mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene.

#### *Starije osobe*

Populacijska farmakokinetička analiza podataka o kabotegraviru nije ukazala na klinički značajan utjecaj dobi na izloženost tom lijeku. Podaci o farmakokinetici kabotegravira u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nisu primijećene klinički važne farmakokinetičke razlike između ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  i bez dijalize) i njima odgovarajućih zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (koji nisu na dijalizi). Kabotegravir se nije ispitivao u osoba na dijalizi.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nisu primijećene klinički važne farmakokinetičke razlike između ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i njima odgovarajućih zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku kabotegravira nije se ispitivao.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Kancerogenost i mutagenost

Kabotegravir nije bio mutagen ni klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijama i na kulturama stanica sisavaca, kao ni u mikronukleusnom testu *in vivo* provedenom na glodavcima. Kabotegravir nije bio kancerogen u dugoročnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

#### Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Nije opažen učinak na plodnost mužjaka ni ženki štakora koji su primali kabotegravir u peroralnim dozama do 1000 mg/kg na dan (kojima se postiže razina izloženosti > 20 puta veća od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] od 30 mg na dan primijenjenoj peroralno).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja nisu zabilježeni štetni razvojni ishodi nakon peroralne primjene kabotegravira skotnim ženkama kunića u dozi do 2000 mg/kg na dan, koja se pokazala toksičnom za majku (razina izloženosti jednaka 66% one koja se postiže u ljudi pri peroralnom MRHD-u), odnosno skotnim ženkama štakora u dozi do 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 30 puta veća od one u ljudi pri peroralnom MRHD-u). U štakora su pri peroralnoj dozi od 1000 mg/kg na dan opažene promjene u rastu ploda (smanjena tjelesna težina). Ispitivanja provedena na skotnim ženkama štakora pokazala su da kabotegravir prolazi kroz posteljicu te se može pronaći u tkivu fetusa.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima kabotegravir je opetovano inducirao kasniji nastup okota te porast broja mrtvookoćene mladunčadi i neonatalne smrtnosti pri peroralnoj dozi od 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 30 puta veća od one u ljudi pri peroralnom MRHD-u). Manja doza kabotegravira od 5 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti približno 10 puta veća od one u ljudi pri peroralnom MRHD-u) nije bila povezana s kasnijim nastupom okota ni neonatalnom smrtnošću. U ispitivanjima na kunićima i štakorima nije opažen učinak na preživljenje kad je za okot mladunčadi izveden carski rez. S obzirom na omjer izloženosti, nije poznat značaj za ljude.

## Toksičnost ponovljenih doza

Učinak dugotrajne svakodnevne primjene visokih doza kabotegravira ocjenjivao se u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima (26 tjedana) i majmunima (39 tjedana). U štakora i majmuna koji su primali kabotegravir u peroralnim dozama do 1000 mg/kg na dan odnosno 500 mg/kg na dan nisu zabilježene nuspojave povezane s lijekom.

U 14-dnevnom i 28-dnevnom ispitivanju toksičnosti na majmunima opaženi su učinci na probavni sustav (smanjenje tjelesne težine, emeza, mekan/vodenast feces te umjerena do teška dehidracija), koji su bili posljedica lokalne (peroralne) primjene lijeka, a ne sistemske toksičnosti.

U 3-mjesečnom ispitivanju na štakorima, u kojem se kabotegravir primjenjivao mjesečnim supkutanim (s.c.) injekcijama (u dozi do 100 mg/kg), mjesečnim i.m. injekcijama (u dozi do 75 mg/kg) ili tjednim s.c. injekcijama (u dozi do 100 mg/kg) nisu opažene nuspojave ni nove toksičnosti u ciljnim organima (pri razinama izloženosti koje su bile > 49 puta veće od onih u ljudi pri i.m. MRHD-u od 600 mg).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
hipromeloza (E464)  
natrijev škroboglikolat  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol (E1521)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijele boce od polietilena visoke gustoće (engl. *high density polyethylene*, HDPE) zatvorene polipropilenskim zatvaračima sigurnima za djecu i polietilenskom toplinski zavarenom zaštitnom folijom. Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1760/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

### Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

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

### Filmom obložene tablete

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### • **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### • **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka APRETUDE na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski su materijali kao dopuna rutinskim mjerama minimizacije rizika namijenjeni smanjenju rizika povezanih sa serokonverzijom kod HIV-a, razvojem rezistencije i medikacijskim pogreškama, uključujući nepridržavanje liječenja u osoba koje uzimaju APRETUDE, i to povećavanjem razine svijesti o tim rizicima i pružanjem smjernica za propisivače i osobe pod rizikom.

Nositelj odobrenja dužan je u svim državama članicama u kojima se APRETUDE stavlja u promet osigurati da svi zdravstveni radnici i osobe pod rizikom za koje se očekuje da će propisivati i/ili primjenjivati APRETUDE imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket, koji čine:

- Vodič za propisivače
- Vodič za osobe pod rizikom
- Kontrolni popis za propisivače
- Kartica s podsjetnikom za osobe pod rizikom

U nastavku su navedene osnovne poruke dodatnih mjera minimizacije rizika kod primjene lijeka APRETUDE za predekspozicijsku profilaksu.

**Vodič za propisivače sadržavat će sljedeće elemente:**

- Informacije o primjeni lijeka APRETUDE za predekspozicijsku profilaksu u sklopu cjelokupne strategije prevencije HIV-1 infekcije, koja uključuje i druge mjere prevencije infekcije virusom HIV-1 (npr. poznavanje statusa HIV-1 infekcije, redovito testiranje na druge spolno prenosive infekcije, uporabu prezervativa).
- Podsjetnik da se APRETUDE smije koristiti samo za smanjenje rizika od HIV-1 infekcije u osoba za koje je potvrđeno da su negativne na HIV.
- Negativan status HIV infekcije treba potvrditi pri svakom posjetu radi primjene injekcije tijekom predekspozicijske profilakse lijekom APRETUDE.
- Ako su prisutni klinički simptomi akutne virusne infekcije i postoji sumnja u nedavno izlaganje virusu HIV-1 (unutar < 1 mjeseca), potrebno je provjeriti status HIV-1 infekcije.
- Informacije o potencijalnom riziku od razvoja rezistencije na APRETUDE ako se osoba zarazi virusom HIV-1 prije, tijekom ili po završetku primjene lijeka APRETUDE.
- Informacije o važnosti uvođenja antiretrovirusne terapije (ART) u slučaju zaraze virusom HIV-1 u osoba sa suspektnom ili potvrđenom dijagnozom HIV-1 infekcije.
- APRETUDE ne čini potpun ART režim za liječenje HIV-1 infekcije, a u nekih su se osoba s neutvrđenom HIV-1 infekcijom koje su uzimale samo APRETUDE razvile mutacije povezane s rezistencijom HIV-a na liječenje.
- Napomenu da nakon prekida primjene injekcija lijeka APRETUDE u osoba koje su i dalje izložene riziku od zaraze HIV-om treba razmotriti druge oblike predekspozicijske profilakse koji nisu dugodjelujući i uvesti ih unutar 2 mjeseca od posljednje injekcije lijeka APRETUDE.
- Napomenu da je osobe pod rizikom važno povremeno podsjetiti da se strogo pridržavaju preporučenog rasporeda primjene lijeka APRETUDE i dolaze na zakazane posjete radi smanjenja rizika od zaraze virusom HIV-1 i potencijalnog razvoja rezistencije.

**Kontrolni popis za propisivače sadržavat će podsjetnike za ocjene koje treba provesti i savjete koje treba dati pri prvom i daljnjim posjetima, uključujući:**

- Test radi potvrde negativnog statusa HIV-1 infekcije pri svakom posjetu radi primjene injekcije kako bi se minimizirao rizik od razvoja rezistencije na APRETUDE.
- Test radi provjere statusa HIV-1 infekcije ako su prisutni klinički simptomi akutne virusne infekcije i postoji sumnja u nedavno izlaganje virusu HIV-1 (unutar < 1 mjeseca).
- Uvođenje antiretrovirusne terapije (ART) u slučaju zaraze virusom HIV-1 u osoba sa suspektom ili potvrđenom dijagnozom HIV-1 infekcije.
- Razgovor i ponovno naglašavanje važnosti pridržavanja preporučenog rasporeda primjene lijeka APRETUDE i dolaska na zakazane posjete radi smanjenja rizika od zaraze virusom HIV-1 i potencijalnog razvoja rezistencije.
- Sažeto navođenje i ponavljanje činjenice da je predekspozicijska profilaksa lijekom APRETUDE samo dio cjelokupne strategije prevencije HIV-1 infekcije, koja uključuje i druge mjere za sprječavanje zaraze virusom HIV-1 (npr. poznavanje statusa HIV-1 infekcije, redovito testiranje na druge spolno prenosive infekcije, uporabu prezervativa).
- U osoba koje su i dalje izložene riziku od zaraze HIV-om nakon prekida primjene injekcija lijeka APRETUDE razmatranje drugih oblika predekspozicijske profilakse koji nisu dugodjelujući, a koje treba uvesti unutar 2 mjeseca od posljednje injekcije lijeka APRETUDE.

**Vodič za osobe pod rizikom sadržavat će sljedeće elemente:**

Važne informacije koje osobe pod rizikom moraju znati prije, tijekom i nakon završetka primjene lijeka APRETUDE, uključujući:

- Zahtjev da se predekspozicijska profilaksa lijekom APRETUDE koristi kao dio cjelokupne strategije prevencije HIV-1 infekcije, koja uključuje i druge mjere za sprječavanje zaraze virusom HIV-1 (npr. poznavanje statusa HIV-1 infekcije, redovito testiranje na druge spolno prenosive infekcije, uporabu prezervativa).
- Podsjetnik da se APRETUDE smije koristiti samo za smanjenje rizika od HIV-1 infekcije u osoba za koje je potvrđeno da su negativne na HIV.
- Negativan status HIV infekcije treba ponovno potvrditi pri svakom posjetu radi primjene injekcije tijekom predekspozicijske profilakse lijekom APRETUDE.
- Podsjetnik da je važno obavijestiti liječnika u slučaju sumnje u nedavno izlaganje virusu HIV-1 (unutar < 1 mjeseca).
- APRETUDE sam po sebi ne čini potpun terapijski režim za liječenje HIV-1 infekcije.
- Važnost strogog pridržavanja preporučenog rasporeda primjene lijeka i dolaska na zakazane posjete radi smanjenja rizika od zaraze virusom HIV-1 i potencijalnog razvoja rezistencije.
- Napomena da nakon prekida primjene lijeka APRETUDE treba razmotriti druge oblike predekspozicijske profilakse koji nisu dugodjelujući ako je osoba i dalje izložena riziku od zaraze HIV-om.

**Podsjetnik za osobe pod rizikom sadržavat će sljedeće elemente:**

- Datum sljedećeg posjeta radi primjene injekcije lijeka APRETUDE.
- Podsjetnik o važnosti strogog pridržavanja preporučenog rasporeda primjene lijeka i dolaska na zakazane posjete radi smanjenja rizika od zaraze virusom HIV-1 i potencijalnog razvoja rezistencije.
- Podsjetnik da je predekspozicijska profilaksa lijekom APRETUDE samo dio cjelokupne strategije prevencije HIV-1 infekcije, koja uključuje i druge mjere za sprječavanje zaraze virusom HIV-1 (npr. poznavanje statusa HIV-1 infekcije, redovito testiranje na druge spolno prenosive infekcije, uporabu prezervativa).
-

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – INJEKCIJA OD 600 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Apretude 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem  
kabotegravir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 600 mg kabotegravira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: manitol, polisorbat 20, makrogol i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Sadržaj: 1 bočica

Sadržaj: 25 bočica

3 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

Za intramuskularnu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE – INJEKCIJA OD 600 MG**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Apretude 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem  
kabotegravir  
i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA - TABLETE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Apretude 30 mg filmom obložene tablete  
kabotegravir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg kabotegravira (u obliku kabotegravirnatrija).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat (za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1760/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

apretude

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOCE - TABLETE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Apretude 30 mg filmom obložene tablete  
kabotegravir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg kabotegravira (u obliku kabotegravirnatrija).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ViiV Healthcare BV

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1760/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Apretude 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem kabotegravir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Apretude i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Apretude
3. Kako se Apretude primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Apretude
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Apretude i za što se koristi**

Apretude sadrži djelatnu tvar kabotegravir. Kabotegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu inhibitori integraze (INI).

Apretude se koristi za sprječavanje infekcije virusom HIV-1 u odraslih i adolescenata tjelesne težine najmanje 35 kg koji su izloženi povećanom riziku od zaraze. To se zove **predekspozicijska profilaksa** (pogledajte dio 2.). Treba se koristiti u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa, kao što je uporaba prezervativa.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primati Apretude**

##### **Nemojte primiti Apretude:**

- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na kabotegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **pozitivni na HIV** ili ne znate jeste li pozitivni na HIV. Naime, Apretude može pomoći smanjiti rizik od HIV-a samo prije zaraze. Prije primjene lijeka Apretude **morate se testirati** kako biste bili sigurni da ste negativni na HIV.
- ako **uzimate bilo koji od sljedećih lijekova**:
  - *karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital* (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
  - *rifampicin ili rifapentin* (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)

Ti lijekovi smanjuju količinu lijeka Apretude u krvi i tako narušavaju njegovu učinkovitost.

➔ Ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, **obavijestite svog liječnika.**

## Upozorenja i mjere opreza

Samo uzimanje lijeka Apretude možda neće spriječiti HIV infekciju.

HIV infekcija širi se spolnim odnosom s nekime tko je već zaražen ili prijenosom zaražene krvi. Premda Apretude smanjuje rizik od infekcije, HIV-om se možete zaraziti čak i dok uzimate ovaj lijek. Stoga trebate poduzeti i druge mjere da biste dodatno smanjili rizik od zaraze HIV-om:

- **Testirajte se** na druge spolno prenosive infekcije u skladu s uputama liječnika. Te infekcije čine Vas podložnijima zarazi HIV-om.
- **Koristite prezervativ** pri oralnom ili penetracijskom spolnom odnosu.
- Nemojte dijeliti ni ponovno koristiti iste igle ili drugi pribor za ubrizgavanje ili primjenu lijeka.
- Nemojte dijeliti osobne predmete na kojima može biti krvi ili tjelesnih tekućina (kao što su britvice ili četkice za zube).

Razgovarajte sa svojim liječnikom o dodatnim mjerama opreza koje trebate poduzeti da biste dodatno smanjili rizik od HIV-a.

Smanjite rizik od zaraze HIV-om:

Ako se zarazite HIV-om, postoji rizik od razvoja otpornosti na ovaj lijek. To znači da on neće spriječiti HIV infekciju. Da biste taj rizik sveli na najmanju moguću mjeru i spriječili zarazu HIV-om, važno je:

- da **dolazite na zakazane posjete** za primanje injekcije lijeka Apretude. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o tome da prestanete primati injekcije, jer to može povećati rizik od zaraze HIV-om. Ako prestanete primati injekcije lijeka Apretude ili ako ih ne primite na vrijeme, morat ćete uzimati druge lijekove ili poduzeti druge mjere opreza da biste smanjili rizik od HIV-a i razvoja otpornosti virusa na liječenje.
- da se **testirate na HIV** u skladu s uputama liječnika. Morate se redovito testirati kako biste bili sigurni da ste i dalje negativni na HIV-1 dok primete Apretude.
- da **odmah obavijestite liječnika** ako mislite da ste se zarazili HIV-om (možda razvijete bolest nalik gripi). Liječnik će možda napraviti dodatne pretrage kako bi bio siguran da ste i dalje negativni na HIV.

### **Injekcije lijeka Apretude su dugodjelujući lijek**

Ako prestanete primati injekcije lijeka Apretude, kabotegravir se može zadržati u Vašem tijelu do godinu ili više dana nakon posljednje injekcije, **ali ne u dovoljnoj količini da Vas zaštiti od zaraze.**

Važno je da dolazite na zakazane posjete za primjenu injekcija lijeka Apretude. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o prekidu predekspozicijske profilakse.

Nakon što prestanete primati injekcije lijeka Apretude, možda ćete morati uzimati neke druge lijekove da biste smanjili rizik od HIV infekcije ili poduzeti druge mjere opreza za siguran spolni odnos.

### Problemi s jetrom

Recite svom liječniku ako imate problema s jetrom jer će Vas možda morati pomnije nadzirati (*pogledajte i „Manje česte nuspojave“ u dijelu 4.*)

### Adolescenti

Prije uvođenja lijeka Apretude i tijekom njegove primjene liječnik će s Vama razgovarati o mentalnom zdravlju. Recite liječniku ako imate problema s mentalnim zdravljem jer će Vas možda morati pomnije nadzirati (*pogledajte i dio 4.*).

### Alergijska reakcija

Apretude sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva *reakcija preosjetljivosti*. Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok primete Apretude.

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute „Moguće nuspojave“.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg jer se u tih osoba nije ispitivao.

### **Drugi lijekovi i Apretude**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Apretude ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Apretude također može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova.

**Apretude se ne smije primjenjivati** u kombinaciji s nekim drugim lijekovima koji mogu utjecati na njegovo djelovanje (pogledajte „Nemojte primiti Apretude“ u dijelu 2.). Oni uključuju:

- *karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital* (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
- *rifampicin* ili *rifapentin* (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)

**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate:

- **rifabutin** (za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza). Možda ćete morati češće primiti injekcije lijeka Apretude.

➔ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti da su Vam potrebni dodatni kontrolni pregledi.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

#### Trudnoća

Ne preporučuje se primjena lijeka Apretude tijekom trudnoće. Nije poznat učinak lijeka Apretude na trudnoću. Razgovarajte sa svojim liječnikom: ako biste mogli zatrudnjeti, ako planirate imati dijete ili ako zatrudnite. Nemojte prestati dolaziti na zakazane posjete radi primjene lijeka Apretude bez prethodnog razgovora s liječnikom. Liječnik će razmotriti koristi uvođenja/nastavka primjene lijeka Apretude za Vas i rizike za Vaše dijete.

#### Dojenje

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Apretude izlučiti u majčino mlijeko. Međutim, moguće je da se kabotegravir izlučuje u majčino mlijeko sve do 12 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Apretude. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom. Liječnik će razmotriti koristi i rizike dojenja za Vas i Vaše dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Apretude može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu smanjiti Vašu sposobnost reagiranja.

➔ **Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima** ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

### 3. Kako se Apretude primjenjuje

Ovaj se lijek primjenjuje u obliku injekcije od 600 mg. Apretude će Vam dati medicinska sestra ili liječnik injekcijom u mišić stražnjice.

Prije nego što primite Apretude, **morate imati negativan nalaz testa na HIV.**

Prvu i drugu dozu lijeka Apretude primit ćete u razmaku od mjesec dana. Nakon druge doze Apretude ćete primiti injekcijom jedanput svaka 2 mjeseca.

Prije početka primjene injekcija lijeka Apretude Vi i Vaš liječnik možete odlučiti najprije primjenjivati tablete kabotegravira (to se zove *uvodna peroralna terapija*). Ta uvodna terapija omogućuje Vama i Vašem liječniku da procijenite možete li prijeći na primjenu injekcija.

Ako odlučite liječenje započeti tabletama:

- Trebate uzimati jednu tabletu lijeka Apretude od 30 mg jedanput na dan tijekom približno mjesec dana.
- Prvu injekciju primit ćete na isti dan kao i posljednju tabletu ili najkasnije unutar 3 dana nakon tog datuma.
- Nakon toga injekcije ćete primiti svaka 2 mjeseca.

#### Raspored injekcija kod primjene svaka 2 mjeseca

Kada	Koji lijek
Prva i druga injekcija u razmaku od mjesec dana	Apretude 600 mg
Treća injekcija i sve daljnje u razmaku od dva mjeseca	Apretude 600 mg

#### Ako primite previše lijeka Apretude za injekcijsku primjenu

Budući da će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete ga primiti previše. Ako ste zabrinuti, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom i po potrebi ćete primiti odgovarajuće liječenje.

#### Ako propustite injekciju lijeka Apretude

**Odmah se obratite liječniku** i dogovorite novi termin.

Važno je da redovito dolazite na zakazane termine za primjenu injekcija kako bi se smanjio rizik od zaraze HIV-om (pogledajte dio 2.). Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o prekidu primjene lijeka Apretude.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako mislite da nećete moći primiti injekciju lijeka Apretude u uobičajeno vrijeme. Liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto toga uzimate tablete kabotegravira dok ne budete ponovno mogli početi primiti injekcije lijeka Apretude.

#### Nemojte prestati primiti injekcije lijeka Apretude bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Nastavite primiti injekcije lijeka Apretude onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte prestati primiti lijek, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Ako ga prestanete primiti, a i dalje ste izloženi riziku od HIV-a, liječnik Vam mora uvesti neki drugi lijek za predekspozicijsku profilaksu unutar 2 mjeseca od posljednje injekcije lijeka Apretude.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Alergijske reakcije**

Apretude sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcija preosjetljivosti.

Ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožni osip
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolovi u mišićima ili zglobovima

➔ **Odmah se obratite liječniku.** Vaš će liječnik možda odlučiti provesti pretrage kako bi provjerio rad jetre, bubrega ili krvi te će Vam možda reći da prestanete uzimati Apretude.

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev
- reakcije na mjestu injiciranja
  - vrlo česte: bol i nelagoda, tvrda masa (induracija) ili kvržica (nodul)
  - česte: crvenilo (eritem), svrbež (pruritus), oticanje, toplina, utrnulost (anestezija) ili nastanak modrica (što može uključivati promjenu boje kože ili nakupljanje krvi ispod kože)
  - manje česte: nakupljanje gnoja (apsces)
- vrućica (pireksija)
- promjene jetrene funkcije (povišene vrijednosti transaminaza) utvrđene krvnim pretragama

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- depresija
- tjeskoba
- neuobičajeni snovi
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- vjetrovi (flatulencija)
- osip
- bol u mišićima (mialgija)
- nedostatak energije (umor)
- opće loše osjećanje (malaksalost)

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- pokušaj samoubojstva
- razmišljanje o samoubojstvu (naročito u osoba koje su u prošlosti bolovale od depresije ili imale problema s mentalnim zdravljem)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- koprivnjača (urtikarija)
- oticanje (angioedem), ponekad lica ili usta, koje može uzrokovati otežano disanje

- omamljenost (somnolencija)
- povećanje tjelesne težine
- ošamućenost tijekom ili nakon primjene injekcije (vazovagalne reakcije), koja može dovesti do gubitka svijesti
- oštećenje jetre (hepatotoksičnost). Znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica, gubitak teka, svrbež, osjetljivost trbuha na dodir, svijetlu boju stolice ili neobično tamnu mokraću
- povišene vrijednosti bilirubina (produkta razgradnje crvenih krvnih stanica) u krvi, utvrđene krvnim pretragama

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Apretude**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Pravilno čuvanje ovog lijeka odgovornost je liječnika ili medicinske sestre.

Ne zamrzavati.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Apretude sadrži**

Djelatna tvar je kabotegravir.

Jedna bočica od 3 ml sadrži 600 mg kabotegravira.

Drugi sastojci su:

manitol (E421)  
 polisorbit 20 (E432)  
 makrogol (E1521)  
 voda za injekcije

### **Kako Apretude izgleda i sadržaj pakiranja**

Kabotegravir je bijela do svjetloružičasta suspenzija koja dolazi u smeđoj staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapičicom.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524



**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

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>**

**Ostali izvori informacija**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

# Apretude

**600 mg**

suspenzija za injekciju s  
produljenim oslobađanjem

**kabotegravir**

Za intramuskularnu primjenu

**Upute za uporabu**



## Pregled

Prilikom svakog posjeta potrebna je jedna injekcija kabotegravira od 3 ml (600 mg).

Kabotegravir je suspenzija koja ne zahtijeva dodatno razrjeđivanje ni rekonstituciju.

Kabotegravir je namijenjen isključivo za intramuskularnu primjenu. Mora se primijeniti u glutealno područje.

**Napomena:** Preporučuje se primjena u ventroglutealno područje.



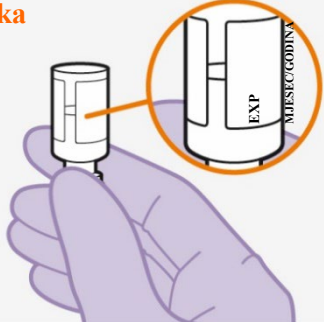
## Informacije o čuvanju

• Uvjeti čuvanja navedeni su na pakiranju.

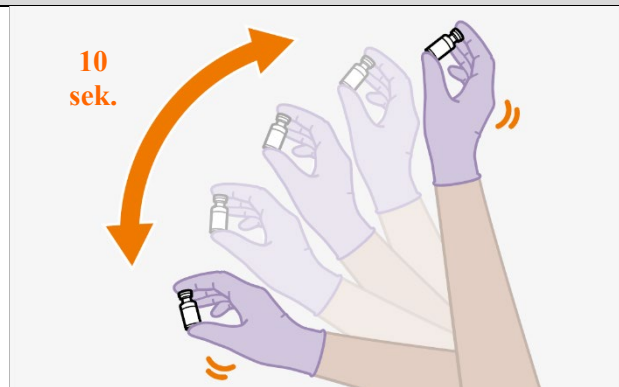
**Ne zamrzavati.**

## Za pripremu injekcije

- 1 štrcaljka s *luer-lock* nastavkom (5 ml)
- 1 aspiracijski uređaj ili igla s *luer-lock* nastavkom (za navlačenje suspenzije)

<b>Za primjenu injekcije</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dodatna igla s <i>luer-lock</i> nastavkom (upotrijebite iglu sa sigurnosnim mehanizmom, ako je dostupna) veličine 23 G, 38 mm (1,5 inča)</li> </ul> <p>Treba uzeti u obzir građu bolesnika i na temelju medicinske prosudbe odabrati odgovarajuću duljinu igle za injekciju.</p>	
<b>Dodatan potrebn pribor</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nesterilne rukavice</li> <li>• 2 tupfera natopljena alkoholom</li> <li>• 1 gaza</li> <li>• odgovarajući spremnik za oštre predmete</li> </ul>	
<b>Priprema</b>	
<b>1. Pregledajte bočicu</b>	
<p><b>Provjerite rok valjanosti i izgled lijeka</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provjerite rok valjanosti.</li> </ul> <p><b>Nemojte</b> upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provjerite izgled lijeka u bočici. Ako primijetite strane čestice, nemojte upotrijebiti lijek.</li> </ul> <p><b>Napomena:</b> Bočica kabotegravira načinjena je od stakla smeđe boje.</p>

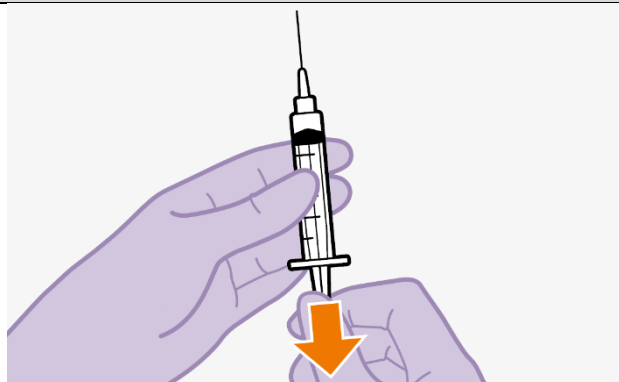
## 2. Snažno protresite



- Čvrsto držite bočicu i snažno je tresite punih 10 sekundi kao što je prikazano na slici.
- Okrenite bočicu i pregledajte suspenziju. Mora izgledati jednolično. Ako suspenzija nije jednolična, ponovno protresite bočicu.
- Maleni mjehurići zraka normalna su pojava.
- Skinite *flip-off* kapicu s bočice.
- Obrisite gumeni čep tupferom natopljenim alkoholom.

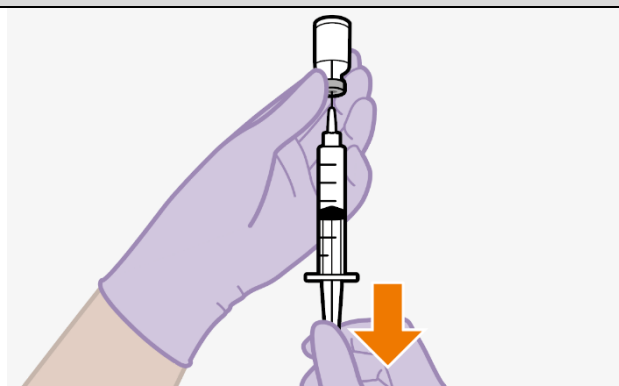
**Nemojte** dopustiti da bilo što dođe u doticaj s gumenim čepom nakon što ste ga obrisali.

## 3. Pripremite štrcaljku i iglu



- Nastavite pripremati injekciju u skladu s lokalnim smjernicama.
- Na primjer: pričvrstite aspiracijsku iglu na štrcaljku.
- Preporučuje se da u bočicu uštrcate 1 ml zraka da biste mogli navući potreban volumen lijeka.

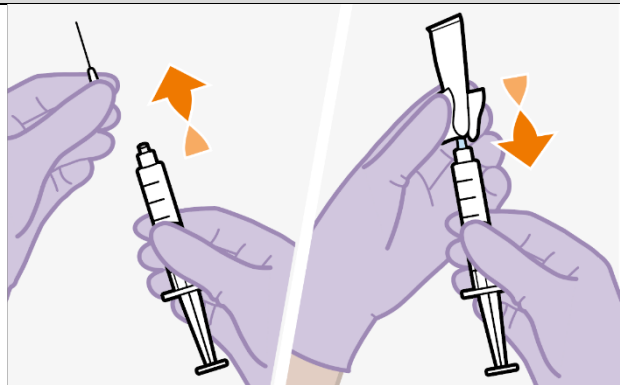
## 4. Polako izvucite dozu



- Preokrenite štrcaljku i bočicu te polako uvucite koliko god tekućine možete u štrcaljku. Količina tekućine možda će biti veća od potrebne doze.

**Napomena:** Provjerite izgled suspenzije kako biste se uvjerali da je jednolična te bijela do svjetloružičasta.

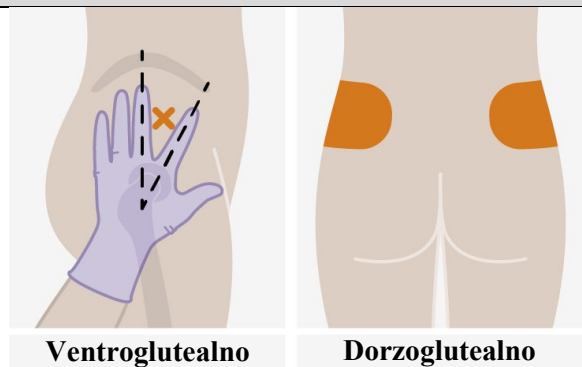
## 5. Pričvrstite iglu za injekciju



- Djelomično otvorite pakiranje igle tako da se vidi baza igle.
- Držeći štrcaljku uspravno, čvrsto navijte štrcaljku na iglu za injekciju.
- Pričvrstite iglu za injekciju.
- Skinite pakiranje s igle.

## Injekcija

## 6. Pripremite mjesto injiciranja

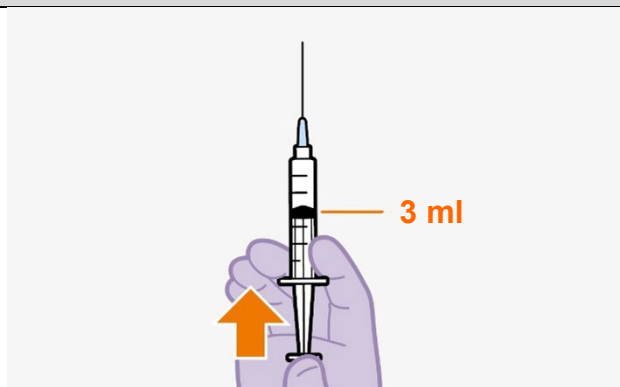


Injekcije se moraju primijeniti u glutealno područje. Odaberite jedno od sljedećih područja za injiciranje:

- ventroglutealno (preporučeno)
- dorzoglutealno (gornji vanjski kvadrant)

**Napomena:** Samo za intramuskularnu primjenu u glutealno područje.  
**Ne smije** se injicirati intravenski.

## 7. Istisnite višak tekućine



- Povucite zatvarač igle za injekciju i skinite ga.
- Držite štrcaljku iglom okrenutom prema gore. Pritisćite klip dok ne dođete do oznake za dozu od 3 ml kako biste uklonili višak tekućine i mjehuriće zraka.

**Napomena:** Očistite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom. Pustite da se koža osuši na zraku prije nego što nastavite.

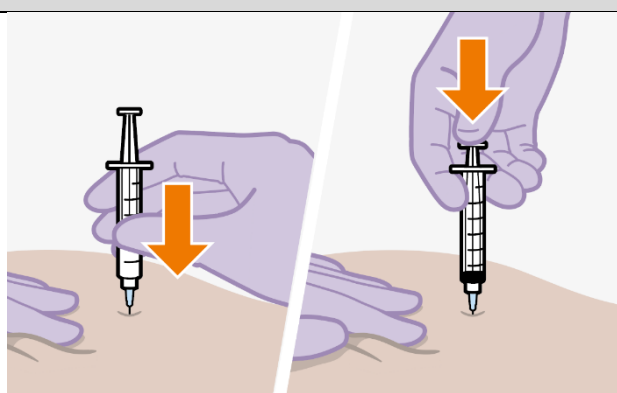
## 8. Zategnite kožu



Pri primjeni injekcije koristite „Z tehniku“ da biste minimizirali istjecanje lijeka iz mjesta injiciranja.

- Čvrsto povucite kožu s mjesta injiciranja tako da je pomaknete za približno 2,5 cm.
- Držite je u tom položaju kako biste primijenili injekciju.

## 9. Injicirajte dozu



- Uvedite iglu cijelom dužinom ili onoliko duboko koliko je potrebno da dođete do mišića.
- Držeći kožu zategnutom, polako pritisnite klip sve do kraja.
- Uvjerite se da je štrcaljka prazna.
- Izvucite iglu i odmah otpustite zategnutu kožu.

## 10. Zbrinite mjesto injiciranja



- Pritisnite mjesto injiciranja gazom.
- U slučaju krvarenja možete upotrijebiti mali flaster.
- Zbrinite upotrijebljene igle, štrcaljku i bočicu u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

**!** Nemojte trljati mjesto injiciranja.

## Pitanja i odgovori

### 1. Ako se pakiranje čuva u hladnjaku, je li sigurno ubrzavati proces zagrijavanja bočice na sobnu temperaturu?

Pričekajte najmanje 15 minuta prije primjene injekcije kako bi se lijek sam ugrijao na sobnu temperaturu.

Najbolje je pričekati da se bočica sama ugrije na sobnu temperaturu. Međutim, možete iskoristiti toplinu dlanova da ubrzate postupak, ali pripazite da temperatura bočice ne prijeđe 30°C.

Nemojte koristiti nijednu drugu metodu zagrijavanja.

### 2. Koliko se dugo lijek može čuvati u štrcaljki?

Lijek (ugrijan na sobnu temperaturu) najbolje je injicirati što prije nakon što se izvuče iz bočice. Međutim, lijek se može čuvati u štrcaljki do 2 sata prije injiciranja.

Ako je lijek bio u štrcaljki dulje od 2 sata, napunjena štrcaljka i igla moraju se baciti.

### 3. Zašto treba uštrcati zrak u bočicu?

Uštrcavanjem 1 ml zraka u bočicu olakšava se uvlačenje doze u štrcaljku.

Bez zraka dio bi se tekućine mogao nehotice vratiti u bočicu, pa bi u štrcaljki mogla ostati manja količina lijeka od potrebne.

### 4. Zašto se preporučuje primjena u ventroglutealno područje?

Ventroglutealna primjena u srednji stražnjični mišić (*gluteus medius*) preporučuje se zato što je to područje smješteno podalje od glavnih živaca i krvnih žila. Dorzoglutealna primjena u veliki stražnjični mišić (*gluteus maximus*) prihvatljiva je ako joj zdravstveni radnici daju prednost. Injekcija se ne smije primijeniti ni u jedno drugo područje.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Apretude 30 mg filmom obložene tablete kabotegravir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Apretude i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Apretude
3. Kako uzimati Apretude
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Apretude
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Apretude i za što se koristi**

Apretude sadrži djelatnu tvar kabotegravir. Kabotegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu inhibitori integraze (INI).

Apretude se koristi za sprječavanje infekcije virusom HIV-1 u odraslih i adolescenata tjelesne težine najmanje 35 kg koji su izloženi povećanom riziku od zaraze. To se zove **predekspozicijska profilaksa** (pogledajte dio 2.). Treba se koristiti u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa, kao što je uporaba prezervativa.

Liječnik će Vam možda savjetovati da uzimate Apretude tablete prije nego što prvi put primite injekciju lijeka Apretude (to se zove *uvodna peroralna terapija*, pogledajte dio 3.).

Ako primete injekcije lijeka Apretude, ali ne možete primiti svoju injekciju, liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto toga uzimate tablete lijeka Apretude dok ne budete ponovno mogli početi primati injekcije (pogledajte dio 3.).

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Apretude**

##### **Nemojte uzimati Apretude:**

- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na kabotegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **pozitivni na HIV** ili ne znate jeste li pozitivni na HIV. Naime, Apretude može pomoći smanjiti rizik od HIV-a samo prije zaraze. Prije primjene lijeka Apretude **morate se testirati** kako biste bili sigurni da ste negativni na HIV.
- ako **uzimate bilo koji od sljedećih lijekova**:
  - *karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital* (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)



- *rifampicin* ili *rifapentin* (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)

Ti lijekovi smanjuju količinu lijeka Apretude u krvi i tako narušavaju njegovu učinkovitost.

➔ Ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, **obavijestite svog liječnika**.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Samo uzimanje lijeka Apretude možda neće spriječiti HIV infekciju.

HIV infekcija širi se spolnim odnosom s nekime tko je već zaražen ili prijenosom zaražene krvi. Premda Apretude smanjuje rizik od infekcije, HIV-om se možete zaraziti čak i dok uzimate ovaj lijek. Stoga trebate poduzeti i druge mjere da biste dodatno smanjili rizik od zaraze HIV-om:

- **Testirajte se** na druge spolno prenosive infekcije u skladu s uputama liječnika. Te infekcije čine Vas podložnijima zarazi HIV-om.
- **Koristite prezervativ** pri oralnom ili penetracijskom spolnom odnosu.
- Nemojte dijeliti ni ponovno koristiti iste igle ili drugi pribor za ubrizgavanje ili primjenu lijeka.
- Nemojte dijeliti osobne predmete na kojima može biti krvi ili tjelesnih tekućina (kao što su britvice ili četkice za zube).

Razgovarajte sa svojim liječnikom o dodatnim mjerama opreza koje trebate poduzeti da biste dodatno smanjili rizik od HIV-a.

Smanjite rizik od zaraze HIV-om:

Ako se zarazite HIV-om, postoji rizik od razvoja otpornosti na ovaj lijek. To znači da on neće spriječiti HIV infekciju. Da biste taj rizik sveli na najmanju moguću mjeru i spriječili zarazu HIV-om, važno je:

- da **uzimate Apretude tablete svaki dan** kako biste smanjili rizik, a ne samo onda kad mislite da ste izloženi riziku od HIV infekcije. Nemojte propustiti nijednu dozu lijeka Apretude niti ga prestati uzimati. Propuštanje doza može povećati rizik od razvoja HIV infekcije.
- da se **testirate na HIV** u skladu s uputama liječnika. Morate se redovito testirati kako biste bili sigurni da ste i dalje negativni na HIV-1 dok uzimate Apretude.
- da **odmah obavijestite liječnika** ako mislite da ste se zarazili HIV-om (možda razvijete bolest nalik gripi). Liječnik će možda napraviti dodatne pretrage kako bi bio siguran da ste i dalje negativni na HIV.

### Problemi s jetrom

Recite svom liječniku ako imate problema s jetrom jer će Vas možda morati pomnije nadzirati (*pogledajte i „Manje česte nuspojave“ u dijelu 4.*)

### Adolescenti

Prije uvođenja lijeka Apretude i tijekom njegove primjene liječnik će s Vama razgovarati o mentalnom zdravlju. Recite liječniku ako imate problema s mentalnim zdravljem jer će Vas možda morati pomnije nadzirati (*pogledajte i dio 4.*).

### Alergijska reakcija

Apretude sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva *reakcija preosjetljivosti*. Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok uzimate Apretude.

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute „Moguće nuspojave“.

## Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg jer se u tih osoba nije ispitivao.

## Drugi lijekovi i Apretude

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Apretude ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Apretude također može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova.

**Apretude se ne smije primjenjivati** u kombinaciji s nekim drugim lijekovima koji mogu utjecati na njegovo djelovanje (pogledajte „Nemojte uzimati Apretude“ u dijelu 2.) Oni uključuju:

- *karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, ili fenitoin* (lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
- *rifampicin ili rifapentin* (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)

**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate:

- **antacide** (lijekove koji se koriste za liječenje probavnih smetnji i žgaravice). Antacidi mogu spriječiti apsorpciju lijeka iz Apretude tableta u tijelo. **Nemojte uzimati te lijekove** unutar 2 sata prije primjene lijeka Apretude ni još najmanje 4 sata nakon njegove primjene.

➔ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti da su Vam potrebni dodatni kontrolni pregledi.

## Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

Ne preporučuje se primjena lijeka Apretude tijekom trudnoće. Nije poznat učinak lijeka Apretude na trudnoću. Razgovarajte sa svojim liječnikom: ako biste mogli zatrudnjeti, ako planirate imati dijete ili ako zatrudnite. Liječnik će razmotriti koristi uvođenja/nastavka primjene lijeka Apretude za Vas i rizike za Vaše dijete.

### Dojenje

**Nije poznato** mogu li se sastojci lijeka Apretude izlučiti u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom. Liječnik će razmotriti koristi i rizike dojenja za Vas i Vaše dijete.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Apretude može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu smanjiti Vašu sposobnost reagiranja.

➔ **Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima** ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

## Apretude sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, posavjetujte se s njime prije uzimanja ovog lijeka.

## Apretude sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako uzimati Apretude

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Prije nego što počnete uzimati Apretude, **morate imati negativan nalaz testa na HIV.**

Prije početka primjene injekcija lijeka Apretude Vi i Vaš liječnik možete odlučiti najprije primjenjivati tablete kabotegravira u sklopu uvodne peroralne terapije.

To omogućuje liječniku da procijeni možete li prijeći na primjenu injekcija.

Ako odlučite liječenje započeti tabletama za uvodnu peroralnu terapiju:

- Trebate uzimati jednu tabletu lijeka Apretude od 30 mg jedanput na dan tijekom približno mjesec dana.
- **Nakon mjesec dana primjene tableta** primit ćete prvu injekciju, i to na isti dan kao i posljednju tabletu ili najkasnije unutar 3 dana nakon tog datuma.
- Nakon toga primit ćete injekcije svaka 2 mjeseca.

#### Raspored primjene uvodne peroralne terapije

Kada	Koji lijek
1. mjesec	Apretude tableta od 30 mg jedanput na dan
U 2. i 3. mjesecu	Apretude injekcija od 600 mg jedanput mjesečno
Od 5. mjeseca nadalje	Apretude injekcija od 600 mg svaka dva mjeseca

Ako ne možete primiti injekciju lijeka Apretude, liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto toga uzimate Apretude tablete dok ne budete ponovno mogli početi primiti injekcije.

#### Kako uzimati tablete

Apretude tablete treba progutati s malom količinom vode. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Nemojte uzimati antacide (lijekove koji se koriste za liječenje probavnih smetnji i žgaravice) unutar 2 sata prije uzimanja Apretude tablete ni najmanje 4 sata nakon što je uzmete jer oni mogu spriječiti apsorpciju Apretude tableta u tijelo i tako smanjiti njihovu djelotvornost.

#### Ako uzmete više lijeka Apretude nego što ste trebali

Ako uzmete previše Apretude tableta, **obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet** i po potrebi ćete primiti odgovarajuće liječenje. Ako je moguće, pokažite im bocu Apretude tableta.

#### Ako ste zaboravili uzeti Apretude

Ako primijetite da ste zaboravili uzeti Apretude unutar 12 sati nakon uobičajenog vremena primjene, uzmite propuštenu tabletu što je prije moguće. Ako primijetite da ste zaboravili uzeti lijek nakon što je prošlo 12 sati, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću prema uobičajenom rasporedu.

**Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako povratite manje od 4 sata nakon uzimanja lijeka Apretude, uzmite još jednu tabletu. Ako povratite više od 4 sata nakon uzimanja lijeka Apretude, ne trebate uzeti još jednu tabletu do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

## **Nemojte prestati uzimati Apretude bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom**

Uzimajte Apretude onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuča. Nemojte prestati uzimati lijek, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Alergijske reakcije**

Apretude sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcija preosjetljivosti.

Ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožni osip
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolovi u mišićima ili zglobovima

➔ **Odmah se obratite liječniku.** Vaš će liječnik možda odlučiti provesti pretrage kako bi provjerio rad jetre, bubrega ili krvi te će Vam možda reći da prestanete uzimati Apretude.

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev
- vrućica (*pireksija*)
- promjene jetrene funkcije (povišene vrijednosti transaminaza) utvrđene krvnim pretragama

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- depresija
- tjeskoba
- neuobičajeni snovi
- poteškoće sa spavanjem (*nesanica*)
- omaglica
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- osip
- bol u mišićima (*mialgija*)
- nedostatak energije (*umor*)
- opće loše osjećanje (*malaksalost*)

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- pokušaj samoubojstva i razmišljanje o samoubojstvu (naročito u osoba koje su u prošlosti bolovala od depresije ili imale problema s mentalnim zdravljem)
- alergijska reakcija (*preosjetljivost*)
- koprivnjača (*urtikarija*)
- oticanje (*angioedem*), ponekad lica ili usta, koje može uzrokovati otežano disanje
- omamljenost (*somnolencija*)
- povećanje tjelesne težine

- oštećenje jetre (hepatotoksičnost). Znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica, gubitak teka, svrbež, osjetljivost trbuha na dodir, svijetlu boju stolice ili neobično tamnu mokraću
- povišene vrijednosti bilirubina (produkta razgradnje crvenih krvnih stanica) u krvi utvrđene krvnim pretragama

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Apretude**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Apretude sadrži**

Djelatna tvar je kabotegravir. Jedna tableta sadrži 30 mg kabotegravira.

Drugi sastojci su:

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
hipromeloza (E464)  
natrijev škroboglikolat  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol (E1521)

### **Kako Apretude izgleda i sadržaj pakiranja**

Apretude filmom obložene tablete su bijele, ovalne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom ‘SV CTV’ na jednoj strani.

Filmom obložene tablete dolaze u bocama zatvorenima zatvaračima sigurnima za djecu.

Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>**

**Ostali izvori informacija**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.