

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apretude 600 mg retard szuszpenziós injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg kabotegravirt tartalmaz 3 ml szuszpenziós injekcióban injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard szuszpenziós injekció.

Fehér vagy világos rózsaszínű szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Apretude preexpozíciós profilaxisra (PrEP) javallott – a biztonságos szexuális együttlét szabályainak betartásával együtt – a nemi úton szerzett HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentésére nagy kockázatnak kitett, legalább 35 kg testtömegű felnőtteknél, serdülőknél és legalább 12 éves gyermekeknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Apretude-ot a preexpozíciós HIV-profilaxisban járatos orvosnak kell rendelnie.

Az injekciót mindig egészségügyi szakembernek kell beadnia.

A kezelendő személyeknél a kabotegravir alkalmazásának megkezdése előtt, valamint minden további kabotegravir-injekció beadása előtt HIV-1 tesztet kell végezni (lásd 4.3 pont). Egy kombinált antigén/antitest tesztnek és egy HIV-RNS tesztnek egyaránt negatívnak kell lennie. Javasolt, hogy a kezelőorvos mindkét tesztet végeztesse el, még akkor is, ha a HIV-RNS teszt eredménye csak a kabotegravir-injekció beadása után válik elérhetővé. Ha nem áll rendelkezésre mindkét tesztet magában foglaló kombinált vizsgálati protokoll, a tesztelést a helyi irányelveket követve kell elvégezni.

Az Apretude-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak körültekintően kell kiválasztania azokat a kezelendő személyeket, akik beleegyeznek a szükséges adagolási rend betartásába, és fel kell világosítani a kezelendő személyeket az előírt gyógyszeradagolási vizitek pontos betartásának fontosságáról, a HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentése érdekében.

Az egészségügyi szakember és a kezelendő személy az Apretude injekció alkalmazásának megkezdése előtt orális bevezető kezelésként kabotegravir-tabletta alkalmazása mellett is dönthet, a kabotegravir tolerálhatóságának megállapítása céljából, vagy közvetlenül az Apretude injekcióval is megkezdhetik a kezelést (a javasolt adagolást lásd az 1. és a 2. táblázatban).

Adagolás

Oralis bevezető kezelés

Az orális bevezető kezelésre vonatkozó információkat lásd az orális alkalmazásra való Apertude tabletta alkalmazási előírásában.

Injekció

Kezdőinjekciók

Az ajánlott kezdődózis egy egyszeri 600 mg-os intramuscularis injekció. Ha orális bevezető kezelést alkalmaztak, az első injekciót az orális bevezető kezelés utolsó napjára – vagy az azt követő 3 napon belülre – kell ütemezni.

Egy hónappal később egy második 600 mg-os injekciót kell beadni intramuscularisan. A kezelt személyek az injekció tervezett beadási időpontjához képest legfeljebb 7 nappal korábban vagy 7 nappal később is megkaphatják a második 600 mg-os kezdőinjekciót.

Fenntartó injekciók – 2 havonta

A második kezdőinjekció után a további fenntartó injekciók javasolt dózisa felnőtteknél egy dózis 600 mg-os injekció 2 havonta intramuscularisan beadva. A kezelt személyek a tervezett beadási időponthoz képest legfeljebb 7 nappal korábban vagy 7 nappal később is megkaphatják az injekciókat.

1. táblázat: Az intramuscularis injekciók ajánlott adagolási rendje

	Kezdőinjekciók (egy hónap különbséggel)	Fenntartó injekciók (két hónap különbséggel)
Gyógyszer	Közvetlenül az injekcióval kezdve: az 1. és a 2. hónapban <u>vagy</u> Orális bevezető kezelés után: a 2. és a 3. hónapban	Két hónappal az utolsó kezdőinjekció után, és utána 2 havonta
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Kimaradt dózisok

Azoknak a kezelt személyeknek, akiknél kimaradt egy tervezett injekcióbeadási vizit, újra kell értékelni a klinikai állapotát annak megállapítása céljából, hogy a PrEP alkalmazása továbbra is megfelelőnek tekinthető.

Ha a tervezett beadási időponttól számított 7 napot meghaladó késés nem kerülhető el, az kihagyott dózist minősül, ezért legfeljebb két hónapig naponta egyszer egy 30 mg-os kabotegravir-tablettát lehet alkalmazni egy tervezett injekcióbeadási vizit kiváltására. Az orális kabotegravir (vagy más megfelelő orális PrEP terápia) első dózisát az utolsó kabotegravir-injekció után kb. két hónappal (+/- 7 nap) kell bevenni. Két hónapot meghaladó orális PrEP esetén az orális kabotegravir helyett más megfelelő PrEP adagolási rend javasolt.

Az injekció adását az orális kabotegravir kezelés utolsó napján kell folytatni, vagy azt követően legfeljebb 3 napon belül, a 2. táblázatban található ajánlásnak megfelelően.

2. táblázat: Injekciós adagolási ajánlás kimaradt injekciók után vagy egy kihagyott injekciót helyettesítő orális kabotegravir (PrEP) után

Kimaradt dózisok	
Az utolsó injekció óta eltelt időtartam	Ajánlás
Ha a második injekció maradt ki, és az első injekció óta eltelt időtartam:	
≤ 2 hónap	A lehető leghamarabb be kell adni egy 600 mg-os injekciót, majd folytatni a kéthavonkénti adagolási rendet.
> 2 hónap	A kezelést újra kell kezdeni egy 600 mg-os kezdőinjekcióval, majd egy hónap múlva folytatni egy második 600 mg-os kezdőinjekcióval. Ezután követni kell a kéthavonkénti adagolási rendet.
Ha a 3. vagy egy későbbi injekció maradt ki, és az utolsó injekció óta eltelt időtartam:	
≤ 3 hónap	A lehető leghamarabb be kell adni egy 600 mg-os injekciót, majd folytatni a kéthavonkénti adagolási rendet.
> 3 hónap	A kezelést újra kell kezdeni egy 600 mg-os kezdőinjekcióval, majd egy hónap múlva folytatni egy második 600 mg-os kezdőinjekcióval. Ezután követni kell a kéthavonkénti adagolási rendet.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idősek esetében nincs szükség dózismódosításra. A kabotegravir 65 éves és ennél idősebb személyeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő személyek esetében (Child–Pugh A vagy B osztály). A kabotegravirt nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő személyeknél (Child–Pugh C osztály [lásd 5.2 pont]). Ha súlyos májkárosodásban szenvedő személynek adják, a kabotegravirt óvatossággal kell alkalmazni.

Veseelégtelenség

Nincs szükség dózismódosításra enyhe (kreatinin-clearance ≥ 60 – < 90 ml/perc), közepes (kreatinin-clearance ≥ 30 – < 60 ml/perc) vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő (kreatinin-clearance ≥ 15 – < 30 ml/perc és dialíziskezelésben nem részesülő [lásd 5.2 pont]) betegek esetében. A kabotegravirt nem vizsgálták művesekezelésben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő személyek esetében. Mivel a kabotegravir több mint 99%-a fehérjéhez kötődik, a dialízis várhatóan nem módosítja a kabotegravir expozícióját. Ha művesekezelésben részesülő személynek adják, a kabotegravirt körültekintően kell alkalmazni.

Gyermekek és serdülők

A kabotegravir biztonságosságát és hatásosságát 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intramuscularis (im.) alkalmazásra. Az injekciókat a ventroglutealis (javasolt beadási hely, mert távol van a főbb idegektől és erektől) vagy a dorsoglutealis régióba kell beadni.

Ügyelni kell a vérerekbe történő véletlen beadás elkerülésére.

Amint a szuszpenzió felszívásra kerül a fecskendőbe, az injekciót a lehető leghamarabb be kell adni, de ha ez nem történik meg, a szuszpenzió legfeljebb 2 órán át maradhat a fecskendőben. Ha a gyógyszer 2 óránál tovább maradt a fecskendőben, akkor a feltöltött fecskendőt és a tűt is meg kell semmisíteni.

Az Apretude injekció beadásakor az egészségügyi szakembernek figyelembe kell vennie a kezelendő személyek testtömegindexét (BMI) annak biztosítására, hogy a tű hosszúsága elegendő legyen a gluteus izom eléréséhez.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Nem ismert vagy pozitív HIV-1-státuszú személyek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rifampicinnel, rifapentinnel, karbamazepinnel, oxkarbazepinnel, fenitoinnal vagy fenobarbitállal történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A HIV-1-fertőzés megelőzését célzó átfogó stratégia

Előfordulhat, hogy az Apretude nem minden esetben hatásos a HIV-1-fertőzés megelőzésében (lásd 5.1 pont). A szignifikáns vírusellenes aktivitáshoz (a fehérjével korrigált gátló koncentráció [PA IC₉₀] több mint 4-szerese, lásd 5.2 pont) szükséges kabotegravir-koncentráció az orális bevezető kezelés megkezdésétől számítva órákon belül, illetve az (orális bevezető kezelés nélküli) első injekciótól számítva 7 napon belül kialakul és fennmarad. Nem ismert, hogy az Apretude-kezelés HIV-1 PrEP céljából történő megkezdése után pontosan mennyi idővel érhető el a HIV-1-fertőzés elleni maximális védelem.

Az Apretude preexpoziációs profilaxisra alkalmazandó a HIV-1-fertőzés megelőzését célzó, átfogó stratégia részeként, amelybe beletartoznak a HIV-1-fertőzés megelőzésének egyéb módszerei is (például a HIV-1-státusz ismerete, nemi úton terjedő egyéb fertőzések rendszeres szűrővizsgálata, óvszerhasználat).

Az Apretude csak bizonyítottan HIV-negatív személyeknél alkalmazható a HIV-1-vírussal való fertőződés kockázatának csökkentésére (lásd 4.3 pont). Minden további Apretude injekció beadásakor meg kell erősíteni, hogy a kezelt személy HIV-negatív. Egy kombinált antigén/antitest tesztnek és egy HIV-RNS tesztnek egyaránt negatívnak kell lennie. Javasolt, hogy a kezelőorvos mindkét tesztet végeztesse el, még akkor is, ha a HIV-RNS teszt eredménye csak a kabotegravir-injekció beadása után válik elérhetővé. Ha nem áll rendelkezésre mindkét tesztet magában foglaló kombinált vizsgálati protokoll, a tesztelést a helyi irányelveket követve kell elvégezni az Apretude-kezelés teljes ideje alatt.

Amennyiben akut vírusr fertőzésnek megfelelő klinikai tünetek jelentkeznek, és friss (1 hónapon belüli) HIV-1-expozíció gyanúja merül fel, a HIV-1-státuszt ismét meg kell határozni.

A rezisztencia kialakulásának lehetséges kockázata

Ha a kezelt személy az Apretude-kezelés előtt vagy alatt, illetve az Apretude-kezelés leállítása után fertőződik meg a HIV-1-vírussal, fennáll a kabotegravirral szembeni rezisztencia kialakulásának lehetséges kockázata (lásd „Az Apretude injekció hosszú hatástartamú”). Ezen kockázat minimalizálása érdekében elengedhetetlenül fontos a kezelt személy HIV-1-negatív státuszának a megerősítése minden további Apretude injekció beadásakor. Egy kombinált antigén/antitest tesztnek és egy HIV-RNS tesztnek egyaránt negatívnak kell lennie. Javasolt, hogy a kezelőorvos mindkét tesztet végeztesse el, még akkor is, ha a HIV-RNS teszt eredménye csak a kabotegravir-injekció

beadása után válik elérhetővé. Ha nem áll rendelkezésre mindkét tesztet magában foglaló kombinált vizsgálati protokoll, a tesztelést a helyi irányelveket követve kell elvégezni. A HIV-1-fertőzéssel diagnosztizált személyeknél azonnal meg kell kezdeni az antiretrovirális terápiát (ART).

Az Apretude önmagában nem alkalmazható a HIV-1-fertőzés teljes kezelési sémájaként, és a HIV-1 rezisztens mutációi jelentek meg néhány olyan személynél, akiknek fel nem ismert HIV-1-fertőzésük volt, és akik csak Apretude-ot kaptak.

Az adherencia fontossága

A kezelt személyeket rendszeresen tanácsadásban kell részesíteni, arra vonatkozóan, hogy a HIV-1-fertőzés kockázatának és a rezisztencia esetleges kialakulásának csökkentése érdekében pontosan tartsák be az ajánlott orális bevezetési és az injekciós adagolási rendet.

Az Apretude injekció hosszú hatástartamú

A kabotegravir maradványkoncentrációban hosszabb ideig (akár 12 hónapig vagy még tovább) is megmaradhat a kezelt személyek szisztémás keringésében, ezért a gyógyszeres kezelés befejezésekor és a PrEP más megfelelő, nem hosszú hatástartamú formáinak alkalmazásakor – mindaddig, amíg az Apretude injekció alkalmazásának abbahagyását követő hónapokban fennáll a HIV-fertőzés kockázata – figyelembe kell venni az Apretude injekció retard jellegét (lásd 5.2 pont).

Az egészségügyi szakembernek meg kell beszélnie az Apretude alkalmazásának előnyeit és kockázatait a fogamzóképes vagy terhes nőkkel (lásd 4.6 pont).

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

A kabotegravir-kezeléssel kapcsolatban nagyon ritkán súlyos, akár életveszélyes vagy halálos kimenetelű bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról – Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS) és toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) – számoltak be.

A gyógyszer rendelésekor a betegeket tájékoztatni kell e bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, továbbá szorosan monitorozni kell őket, hogy nem jelentkeznek-e náluk bőrreakciók. Ha ilyen reakciókra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, a kabotegravir alkalmazását azonnal le kell állítani, és másik megfelelő kezelést kell fontolóra venni (ha alkalmazható). Ha a betegnél a kabotegravir alkalmazása során súlyos reakció – például SJS vagy TEN – alakult ki, ezt a beteget a továbbiakban tilos bármikor újra kabotegravirral kezelni.

Túlérzékenységi reakciók

Integrázgátlókkal – köztük a kabotegravirral – összefüggésben túlérzékenységi reakciókat jelentettek. Ezek a reakciók bőrkiütés, szisztémás tünetek és néha szervi diszfunkciók – beleértve a májkárosodást – formájában jelentkeztek. Az Apretude, valamint az egyéb, feltételezhetően érintett gyógyszerek adását azonnal abba kell hagyni, ha túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki (a teljesség igénye nélkül: súlyos bőrkiütés vagy lázzal társuló bőrkiütés, általános rossz közérzet, fáradtság, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagos kiütések a bőrön, szájüregi elváltozások, conjunctivitis, arc-oedema, hepatitis, eosinophilia vagy angiooedema). A klinikai állapotot – beleértve a máj-transzaminázszinteket is – monitorozni kell, és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont, Az Apretude injekció hosszú hatástartamú, valamint 4.8 pont).

Hepatotoxicitás

Hepatotoxicitást jelentettek korlátozott számú, már meglévő májbetegségben szenvedő vagy májbetegségben nem szenvedő, kabotegravirt kapó személyeknél (lásd 4.8 pont). Azon személyek azonosításának elősegítésére, akiknél fennáll a hepatotoxicitás kockázata, a klinikai vizsgálatok során orális bevezető kabotegravir-kezelést alkalmaztak.

Klinikai és laboratóriumi monitorozás javasolt, és amennyiben a hepatotoxicitás beigazolódott, az Apretude-kezelést abba kell hagyni, és a személyeket a klinikai állapotnak megfelelően kell kezelni (lásd Az Apretude injekció hosszú hatástartamú).

Gyermekek és serdülők

A kabotegravir alkalmazása során öngyilkossági gondolatokról és öngyilkossági kísérletekről számoltak be, főleg azoknál, akik már meglévő pszichiátriai betegségben szenvedtek (lásd 4.8 pont). Bár a klinikai vizsgálatokban a pszichiátriai betegségek incidenciája gyermekeknél és serdülőknél nem volt nagyobb, mint felnőtteknél, a gyermek- és serdülőkorú populáció vulnerabilitása miatt az Apretude rendelése előtt és a kezelés ideje alatt a gyermekeket és serdülőket rendszeres tanácsadásban kell részesíteni, és a klinikai állapotnak megfelelően kell kezelni.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

Körültekintően kell eljárni, ha az Apretude injekciót olyan gyógyszerekkel együtt rendelik, amelyek csökkenthetik az expozícióját (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a kabotegravir farmakokinetikájára

A kabotegravirt elsődlegesen az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1, valamint kisebb mértékben az UGT1A9 metabolizálja. Az UGT1A1 vagy UGT1A9 erős induktori várhatóan csökkentik a kabotegravir plazmakoncentrációját, amely a hatásosság csökkenéséhez vezethet (lásd 4.3 pont, valamint az alábbi 3. táblázat). Maximális klinikai UGT1A1-gátlásnak megfeleltethető, gyenge UGT1A1 metabolizálók esetében az AUC, C_{max} és C_{tau} átlagértéke *per os* kabotegravir esetében akár 1,5-szeresére is emelkedhet. UGT1A1-gátlók mellett nem szükséges az Apretude adagolásának módosítása.

A kabotegravir a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőcarcinoma-rezisztenciafehérje (breast cancer resistance protein, BCRP) szubsztrátja, azonban magas permeabilitása miatt sem P-gp-, sem BCRP-gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén nem várható a felszívódás módosulása.

A kabotegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vivo a kabotegravir nem gyakorolt hatást a midazolámra, amely a citokróm P450 (CYP) 3A4 tesztsubstrátja. *In vitro* a kabotegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-t, illetve a CYP3A4-t.

In vitro a kabotegravir gátolta az OAT1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) és OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$) szervesanion-transzportereket. Ezért óvatosság javasolt alacsony terápiás indexű, OAT1/3-szubsztrát gyógyszerekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű alkalmazás esetén.

Az *in vitro* és a klinikai gyógyszerkölcsönhatási profil alapján a kabotegravir várhatóan nem változtatja meg más antiretrovirális gyógyszerek – köztük a proteázgátlók, nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók, nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók, integrázgátlók, bejutásgátlók és az ibalizumab – koncentrációját.

A kabotegravir-injekcióval nem végeztek gyógyszerinterakciós vizsgálatokat. A 3. táblázatban ismertetett gyógyszerkölcsönhatási adatok az orális kabotegravirral végzett vizsgálatokból származnak (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlanságé „↔”, a koncentráció–idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „ C_{max} ”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „ C_{τ} ”).

3. táblázat: Gyógyszerkölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>HIV-1 antivirális gyógyszerek</i>		
Nem nukleozid reverztranszkriptáz- gátló: Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Az etravirin nem módosította jelentős mértékben a kabotegravir plazmakoncentrációját. Nem szükséges az Apretude dózisének módosítása, amennyiben etravirin alkalmazása után kezdődik meg az injekciós kezelés.
Nem nukleozid reverztranszkriptáz- gátló: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	A rilpivirin nem módosította jelentős mértékben a kabotegravir plazmakoncentrációját, és a kabotegravir sem a rilpivirinét. Együttes alkalmazáskor sem az Apretude, sem a rilpivirin dózisének módosítására nincs szükség.
<i>Antikonvulzív gyógyszerek</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenitoin Fenobarbitál	Kabotegravir ↓	Metabolikus induktorok jelentős mértékben csökkenthetik a kabotegravir plazmakoncentrációját. Az egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Mycobacterium elleni gyógyszerek</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	A rifampicin jelentős mértékben csökkentette a kabotegravir plazmakoncentrációját, ami valószínűleg a terápiás hatás csökkenéséhez vezet. Nem határoztak meg ajánlást az Apretude adagolására vonatkozóan rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetére, és az Apretude rifampicinnel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	A rifapentin jelentős mértékben csökkentheti a kabotegravir plazmakoncentrációját. Az egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Ha a rifabutint az első kabotegravir kezdőinjekció előtt vagy azzal egyidejűleg kezdik alkalmazni, a kabotegravir ajánlott adagolási rendje egy 600 mg-os injekció, amelyet 2 héttel később egy második 600 mg-os kezdőinjekció követ, majd ezt követően az injekciót havonta kell alkalmazni, amíg a beteg rifabutint kap. Ha a rifabutin-kezelést a második kezdőinjekció beadásakor vagy később kezdik meg, a kabotegravir ajánlott adagolási rendje 600 mg havonta, amíg a beteg rifabutint kap. A rifabutin-kezelés abbahagyása után a kabotegravir ajánlott adagolási rendje 600 mg 2 havonta.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Oralis fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és levonorgesztrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	A kabotegravir nem módosította klinikailag jelentős mértékben az etinilösztadiol és a levonorgesztrel plazmakoncentrációját. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózisának módosítása az Apretude-kezeléssel történő egyidejű alkalmazás esetén.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a kabotegravir-injekció retard jellegéről. Ha egy nő gyermekvállalást tervez, meg kell beszélni vele az Apretude-dal végzett PrEP megkezdésének/folytatásának előnyeit és kockázatait (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A kabotegravir terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A kabotegravir emberi terhességre gyakorolt hatása nem ismert.

A kabotegravir vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatokban nem volt teratogén, azonban a terápiás dózisoknál nagyobb expozícióknál reprodukciós toxicitást igazoltak állatoknál (lásd 5.3 pont). Ennek az emberi terhességre vonatkozó jelentősége nem ismert.

Az Apretude injekció alkalmazása nem javasolt terhesség idején, kivéve, ha a kezelés várható előnyei meghaladják a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatokat.

A kabotegravir az injekció beadása után akár 12 hónappal vagy később is kimutatható volt a szisztémás keringésben, ezért a terhesség során figyelembe kell venni a magzati expozíció lehetőségét (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Állatkísérletek adatai alapján várható, hogy a kabotegravir kiválasztódik az emberi anyatejbe, bár embereknél ezt nem igazolták. A kabotegravir az utolsó Apretude injekció beadása után akár 12 hónapig vagy még tovább is jelen lehet az emberi anyatejben.

Javasolt, hogy az anya csak akkor szoptasson, a kezelés várható előnyei az anya szempontjából meghaladják a csecsemőre vonatkozó lehetséges kockázatokat.

Termékenység

A kabotegravir férfiak, illetve nők termékenységére gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatkísérletek nem utalnak a hímek és a nőtények termékenységére gyakorolt hatásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelendő személyek tájékoztatni kell arról, hogy az Apretude injekcióval végzett kezelések során szédülést, aluszékonyságot és fáradtságot jelentettek. A kezelt személyek gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során figyelembe kell venni az egyén klinikai állapotát és az Apretude injekció mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A HPTN 083 vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (82%), fejfájás (17%) és hasmenés (14%).

A HPTN 084 vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (38%), fejfájás (23%) és emelkedett transzaminázszint (19%).

A kabotegravir-kezeléssel kapcsolatban beszámoltak bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról – SJS-ről és TEN-ről (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kabotegravir mellékhatásait a III. fázisú klinikai vizsgálatok (HPTN 083 és HPTN 084) során, valamint a forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok alapján azonosították. A HPTN 083 vizsgálatban a vak elrendezésben alkalmazott vizsgálati készítmény alkalmazási időtartamának medián értéke 65 hét és 2 nap volt (tartomány: 1 nap – 156 hét és 1 nap), a kabotegravir teljes expozíciója 3270 személyév volt. A HPTN 084 vizsgálatban a vak elrendezésben alkalmazott vizsgálati készítmény alkalmazási időtartamának medián értéke 64 hét és 1 nap volt (tartomány: 1 nap – 153 hét és 1 nap), a kabotegravir teljes expozíciója 1920 személyév volt.

A felnőtteknél, serdülőknél és legalább 12 éves gyermekeknél megfigyelt, a kabotegravir alkalmazásával legalább lehetséges összefüggést mutató mellékhatásokat a 4. táblázat tartalmazza szervrendszeri kategória és gyakoriság szerint csoportosítva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

4. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása¹

MedDRA szervrendszeri kategória (SOC)	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	túlérzékenység*
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	kóros álmok álmatlanság depresszió szorongás
	Nem gyakori	öngyilkossági kísérlet; öngyilkossági gondolatok (különösen már meglévő pszichiátriai betegségben szenvedőknél)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	fejfájás
	Gyakori	szédülés
	Nem gyakori	aluszékonyság vasovagális reakciók (az injekcióra adott válaszként)
	Nagyon gyakori	hasmenés

MedDRA szervrendszeri kategória (SOC)	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	hányinger hasi fájdalom ² flatulencia hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	hepatotoxicitás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkiütés ³
	Nem gyakori	csalánkiütés* angiooedema*
	Nagyon ritka	Stevens–Johnson-szindróma*, toxicus epidermalis necrolysis*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	láz ⁵ az injekció beadásának helyén fellépő reakciók ⁴ (fájdalom ⁶ és érzékenység, csomó, induratio)
	Gyakori	az injekció beadásának helyén fellépő reakciók ⁴ (duzzanat, vérálfutás, erythema, melegségérzés, pruritus, anaesthesia) fáradtság rossz közérzet
	Nem gyakori	az injekció beadásának helyén fellépő reakciók ⁴ (haematoma, elszíneződés, tályog)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	emelkedett transzaminázszintek
	Nem gyakori	testtömeg-növekedés megemelkedett vérbilirubinszint

¹A megfigyelt mellékhatások gyakorisága a mellékhatások összes jelentett előfordulásán alapul, és nem korlátozódik azokra, amelyeket a vizsgáló legalább lehetséges összefüggést mutatónak ítélt.

²A „hasi fájdalom” a következő MedDRA preferált kifejezéseket foglalja magában: gyomortáji fájdalom, hasi fájdalom.

³A „bőrkiütés” a következő MedDRA preferált kifejezéseket foglalja magában: bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, morbilliform bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés.

⁴A táblázatban szereplő, az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat legalább 2 résztvevőnél észlelték.

⁵A „láz” magába foglalja a következő MedDRA szerinti preferált megnevezéseket: láz, melegségérzés.

A lázas események többségét az injekció beadását követő egy héten belül jelentették.

⁶Ritkán átmeneti járászavart okozhat.

* Lásd 4.4 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció beadásának helyén fellépő helyi reakciók

A HPTN 083 vizsgálatban a résztvevők 2%-a hagyta abba a kabotegravir-kezelést az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók miatt. A 20 286 beadott injekció után 8900 esetben jelentettek a beadás helyén jelentkező reakciót. Összesen 2117 résztvevő kapott legalább egy injekciót. A legalább egy, a beadás helyén jelentkező reakciót tapasztaló 1740 (82%) résztvevő közül a jelentett reakció maximális súlyossága az összes résztvevő 34%-ánál enyhe (1. fokozatú), 46%-ánál közepesen súlyos (2. fokozatú) és 3%-ánál súlyos (3. fokozatú) volt. Az összes, az injekció beadásának helyén jelentkező reakció időtartamának medián értéke 4 nap volt. Az egyes viziteken a beadás helyén jelentkező reakciókról beszámoló résztvevők aránya és a reakciók súlyossága idővel csökkent.

A HPTN 084 vizsgálatban egyetlen résztvevő sem hagyta abba a kabotegravir-kezelést az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók miatt. A 13 068 beadott injekció után 1171 esetben jelentettek a beadás helyén jelentkező reakciót. Összesen 1519 résztvevő kapott legalább egy injekciót. A legalább egy, a beadás helyén jelentkező reakciót tapasztaló 578 (38%) résztvevő közül a jelentett reakció maximális súlyossága az összes résztvevő 25%-ánál enyhe (1. fokozatú), 13%-ánál közepesen súlyos (2. fokozatú) és <1%-ánál súlyos (3. fokozatú) volt. Az összes, az injekció beadásának helyén jelentkező reakció időtartamának medián értéke 8 nap volt. Az egyes viziteken a beadás helyén jelentkező reakciókról beszámoló résztvevők aránya és a reakciók súlyossága idővel csökkent.

Testtömeg-növekedés

A HPTN 083 vizsgálatban a kabotegravirral kezelt résztvevők kiinduláskori értékéhez viszonyított testtömeg-növekedésének medián értéke 1,2 kg (interkvartilis tartomány [IQR]: -1,0; 3,5; n = 1623) volt a 41. heti, illetve 2,1 kg (IQR: -0,9; 5,9; n = 601) volt a 97. heti mérési időpontban; ugyanez a mediánérték a tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) csoportban 0,0 kg (IQR: -2,1; 2,4; n = 1611), illetve 1,0 kg (IQR: -1,9; 4,0; n = 598) volt.

A HPTN 084 vizsgálatban a kabotegravirral kezelt résztvevők kiinduláskori értékéhez viszonyított testtömeg-növekedésének medián értéke 2,0 kg (interkvartilis tartomány [IQR]: 0,0; 5,0; n = 1151) volt a 41. heti, illetve 4,0 kg (IQR: 0,0; 8,0; n = 216) volt a 97. heti mérési időpontban; ugyanez a mediánérték a tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) csoportban 1,0 kg (IQR: -1,0; 4,0; n = 1131), illetve 3,0 kg (IQR: -1,0; 6,0; n = 218) volt.

Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben

A HPTN 083 és a HPTN 084 vizsgálatokban a kabotegravir- és a TDF/FTC-csoportban hasonló arányban figyeltek meg emelkedett májtranszamináz-szinteket (GPT/GOT), és a kiindulási érték utáni maximális emelkedés többnyire 1. és 2. súlyossági fokozatú volt. A HPTN 083 vizsgálatban a kabotegravir-, illetve a TDF/FTC-csoportban azon résztvevők száma, akiknél a kiindulási állapotot követően maximálisan 3. vagy 4. súlyossági fokozatú GPT-szintet mértek, 40 (2%), illetve 44 (2%) volt, azoké pedig, akiknél 3. vagy 4. súlyossági fokozatú GOT-szintet mértek, 68 (3%), illetve 79 (3%) volt. A HPTN 084 vizsgálatban a kabotegravir-, illetve a TDF/FTC-csoportban azon résztvevők száma, akiknél a kiindulási állapotot követően maximálisan 3. vagy 4. súlyossági fokozatú GPT-szintet mértek, 12 (<1%), illetve 18 (1%) volt, azoké pedig, akiknél 3. vagy 4. fokozatú GOT-szintet mértek, 15 (<1%), illetve 14 (<1%) volt.

Néhány résztvevőnél mind a kabotegravir-, mind a TDF/FTC-csoportban a GOT- vagy a GPT-szint olyan mértékű emelkedése fordult elő, ami a vizsgálati készítmény alkalmazásának abbahagyásához vezetett. A HPTN 083 vizsgálatban a kabotegravir-, illetve a TDF/FTC-csoportban azon résztvevők száma, akik a GPT-szint emelkedése miatt hagyták abba a kezelést, 29 (1%), illetve 31 (1%) volt; azoké, akik a GOT-szint emelkedése miatt, 7 (<1%), illetve 8 (<1%) volt. A HPTN 084 vizsgálatban a kabotegravir-, illetve a TDF/FTC-csoportban azon résztvevők száma, akik a GPT-szint emelkedése miatt abbahagyták a kezelést, a következő volt: 12 (<1%), illetve 15 (<1%); és a GOT-szint emelkedése miatt egy résztvevő sem hagyta abba a kezelést.

Gyermekek és serdülők

Két nyílt elrendezésű, multicentrikus klinikai vizsgálat (HPTN 083-01 és HPTN 084-01) adatai alapján, amelyekben 64, HIV-vírussal nem fertőzött, kockázatnak kitett gyermeket és serdülőt (a bevételekor ≥ 35 kg testtömegű) kezeltek kabotegravirral, nem azonosítottak új biztonságossági aggályokat a HPTN 083 és a HPTN 084 vizsgálatban HIV-1 PrEP céljából kabotegravirral kezelt felnőtteknél megállapított biztonságossági profilhoz képest.

A HIV-fertőzött (legalább 12 éves és ≥ 35 kg testtömegű) kombinált antiretrovirális háttérterápiában részesülő gyermekek és serdülők bevonásával végzett MOCHA vizsgálat 16. heti elemzésének adatai alapján a gyermekeknél és serdülőknél az orális kabotegravir és azt követően kabotegravir-injekció (n=29) adása során nem merültek fel új biztonsági aggályok a kabotegravirral kezelt felnőtteknél megállapított biztonsági profilhoz képest (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Apretude túladagolásának nincs specifikus kezelése. Ha túladagolás fordul elő, az az érintett személyt megfelelő monitorozás mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni.

Mivel a kabotegravir ismerten nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható lenne a gyógyszer a szervezetből. Az Apretude injekcióval történő túladagolás kezelése során figyelembe kell venni az injekció beadását követő hosszan tartó gyógyszerexpozíciót (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, integrázgátlók, ATC kód: J05AJ04.

Hatásmechanizmus

A kabotegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja, és akadályozza a retrovirális dezoxiribonukleinsav (DNS) integrációjának száltranszfer lépését, ami nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

Farmakodinámiás hatások

Vírusellenes aktivitás sejtkultúrában

A kabotegravir antivirális aktivitást mutatott vad típusú HIV-1 laboratóriumi törzsekkel szemben, a vírusreplikáció 50 százalékos csökkentéséhez szükséges átlagos kabotegravir-koncentrációérték (EC_{50}) 0,22 nM volt a perifériás vérben lévő mononukleáris sejtekben (PBMK), 0,74 nM volt a 293T-sejtekben és 0,57 nM volt az MT-4-sejtekben. A kabotegravir antivirális aktivitást mutatott sejtkultúrában egy 24 HIV-1-izolátumból álló panellel szemben (három az M klád A, B, C, D, E, F és G csoportjai mindegyikében, és három az O csoportban), 0,02 nM-től 1,06 nM-ig terjedő HIV-1 elleni EC_{50} -értékek mellett. A kabotegravir EC_{50} -értékei három HIV-2 klinikai izolátummal szemben a 0,10–0,14 nM tartományban voltak.

Vírusellenes aktivitás más gyógyszerekkel kombinációban

Nem volt olyan, típusából adódóan HIV-ellenes aktivitással bíró gyógyszer, amely antagonistá hatást fejtett volna ki a kabotegravir antiretrovirális hatására (*in vitro* értékeléseket rilpivirinnel, lamivudinnal, tenofovirral és emtricitabinnal kombinálva végeztek).

In vitro rezisztencia

Vad típusú HIV-1 izolációja és rezisztens törzsek elleni aktivitás: A IIIB törzs 112 napos passzázs során nem figyeltek meg olyan vírusokat, amelyeknél a kabotegravir EC_{50} -értéke több mint 10-szeresére emelkedett. A következő integráz (IN) mutációk jelentek meg kabotegravir jelenlétében vad típusú HIV-1 passzázsát követően (T124A polimorfizmussal): Q146L (1,3–4,6-szeres változás), S153Y (2,8–8,4-szeres változás) és I162M (2,8-szeres változás). Amint fentebb említésre került, a T124A észlelése egy már meglévő minor variáns szelekciójának tudható be, amelynek nincs eltérő érzékenysége a kabotegravirral szemben. Nem szelektálódtak 56 nap alatt aminosav-szubsztitúciók az integráz régióban 6,4 nM kabotegravir jelenlétében a vad típusú NL-432 HIV-1 passzázs során.

A többszörös mutánsok között a legnagyobb mértékű változást a Q148K-t vagy Q148R-t tartalmazó mutánsoknál figyelték meg. Az E138K/Q148H a kabotegravirral szembeni érzékenység 0,92-szoros csökkenését okozta, azonban az E138K/Q148R a kabotegravirral szembeni érzékenység 12-szeres és az E138K/Q148K annak 81-szeres csökkenését okozta. A G140C/Q148R és G140S/Q148R a kabotegravirral szembeni érzékenység 22-szeres, illetve 12-szeres csökkenését okozta. Míg az N155H nem változtatta meg a kabotegravirral szembeni érzékenységet, az N155H/Q148R a kabotegravirral szembeni érzékenység 61-szeres csökkenését okozta. Egyéb többszörös mutánsok, amelyek 5–10-szeres változást okoztak, a következők: T66K/L74M (6,3-szeres változás), G140S/Q148K (5,6-szeres változás), G140S/Q148H (6,1-szeres változás) és E92Q/N155H (5,3-szeres változás).

In vivo rezisztencia

HPTN 083

A HPTN 083 vizsgálat elsődleges elemzésében a kabotegravir-karon 13, míg a tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) karon pedig 39 incidentális fertőzés fordult elő. A kabotegravir-karon 5 incidentális fertőzés PrEP-ra alkalmazott kabotegravir-injekció alkalmazása alatt fordult elő, és akik közül 4 személy időben kapta meg az injekciókat, 1 személy pedig nem az előírt időpontban kapott meg egy injekciót. Öt incidentális fertőzés ≥ 6 hónappal a kabotegravir PrEP utolsó dózisa után lépett fel. Három incidentális fertőzés az orális bevezetési időszak alatt lépett fel.

A HIV-genotipizálást és -fenotipizálást az első olyan vizit alkalmával kísérelték meg, amikor a HIV-vírus-terhelés meghaladta az 500 kópia/ml értéket. A kabotegravir-karon történt 13 incidentális fertőzött közül 4 személynél voltak INSTI- (*integrase strand transfer inhibitor*, integráz-szálltranszfergátló) rezisztens mutációk. A TDF/FTC-karon a 4 NRTI-rezisztens fertőzésben szenvedő személy (köztük 3 olyan, akinél több gyógyszeres csoporttal szembeni rezisztencia volt jelen) közül 3 személynél M184V/I, egyénél pedig K65R mutáció alakult ki.

Azon 5 személy közül, akik a kabotegravir-kezelés hosszabb megszakítása után fertőződtek meg, egyiknél sem fordult elő INSTI-rezisztens mutáció. Az 5 személy közül az egyiknél, akinél mindössze HIV-1 RNS mennyisége csupán 770 kópia/ml volt, sem a genotípust, sem a fenotípust nem sikerült meghatározni. A fennmaradó 4 résztvevő közül egynél nem sikerült meghatározni az integráz-fenotípust. A fennmaradó 3 résztvevőnél a vírus valamennyi INSTI-vel szemben érzékeny maradt.

Három résztvevő a kabotegravir-injekciók alkalmazása előtt, az orális bevezető szakaszban fertőződött meg. Az egyik résztvevőnél, akinek a plazmájában a kabotegravir nem volt jelen kimutatható koncentrációban, nem voltak INSTI-rezisztens mutációk, és a vírus valamennyi INSTI-re érzékeny volt. Két résztvevőnél, akik plazmájában a kabotegravir kimutatható koncentrációban volt jelen, INSTI-rezisztens mutációk voltak jelen. Az első résztvevőnél INSTI-rezisztens E138E/K, G140G/S, Q148R és E157Q mutációkat találtak. Az integráz-fenotípust nem sikerült meghatározni. A második résztvevőnél INSTI-rezisztens E138A és Q148R mutációkat találtak. Ez a vírus rezisztens volt a kabotegravirral szemben (5,92-szoros változás), de érzékeny volt a dolutegravirra (1,69-szoros változás).

Öt résztvevő lett HIV-1-fertőzött, annak ellenére, hogy 4 résztvevő az előírt időpontban, egy résztvevő pedig ettől eltérve kapta meg a kabotegravir-injekciót. Két résztvevő vírusterhelése túl alacsony volt az elemzéshez. A harmadik résztvevőnél az első viraemiás viziten (17. hét) nem találtak INSTI-rezisztens mutációt, de a 112 és 117 nap után R263K mutáció volt jelen. Míg 112 nappal később a fenotípust nem lehetett meghatározni, a 117. napon a fenotípus azt mutatta, hogy ez a vírus mind a kabotegravirra (2,32-szoros változás), mind a dolutegravirra (2,29-szoros változás) érzékeny. A negyedik résztvevőnél G140A és Q148R INSTI-rezisztens mutációkat találtak. A fenotípus rezisztens volt a kabotegravirral szemben (13-szoros változás), de érzékeny volt a dolutegravirra (2,09-szoros változás). Az ötödik résztvevőnél nem volt jelen INSTI-rezisztens mutáció.

A 13 incidentális fertőzésen kívül egy további résztvevő HIV-1-fertőzött volt a beválasztáskor, és ekkor még nem volt INSTI-rezisztens mutációja, azonban 60 nappal később kimutatták az E138K és Q148K INSTI-rezisztens mutációkat. A fenotípust nem sikerült meghatározni.

Az elsődleges elemzést követően kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálatot végeztek a HIV-fertőzések időpontjának pontosabb meghatározása érdekében. Ennek eredményeképpen a 13 incidentális fertőzés egyikét, amely a kabotegravir-injekciókat időben megkapó egyik résztvevőnél fordult elő, prevalens fertőzésnek minősítették.

HPTN 084

A HPTN 084 vizsgálat elsődleges elemzésében a kabotegravir-karon 4, a TDF/FTC-karon pedig 36 incidentális fertőzés fordult elő.

A kabotegravir-karon 2 incidentális fertőzés fordult elő az injekciók alkalmazása során; ezek közül az egyik résztvevő 3 kabotegravir-injekciót késve kapott meg, és a két résztvevő egyike sem követte pontosan az orális kabotegravir-kezelésre vonatkozó utasításokat.

Két incidentális fertőzés az orális kabotegravir utolsó dózisa után következett be; és a két résztvevő egyike sem követte pontosan az orális kabotegravir-kezelésre vonatkozó utasításokat. Az első vizit, amelyen a HIV-pozitivitás ismertté vált, az egyik résztvevő esetében körülbelül 11 héttel a beválasztás után, a másik résztvevő esetében pedig 57 héttel a beválasztás után történt.

A HIV-genotipizálást az első olyan vizit alkalmával kísérelték meg, ahol a HIV-vírus-terhelés meghaladta az 500 kópia/ml értéket (első viraemiás vizit). A kabotegravir-kar 4 fertőzött résztvevője közül 3 esetben állt rendelkezésre HIV-genotipizálási eredmény. Nem mutattak ki jelentős INSTI-rezisztens mutációkat.

A TDF/FTC-kar 36 incidentális fertőzése közül 33 esetben állt rendelkezésre HIV-genotipizálási eredmény. Egy résztvevőnek volt egy jelentős NRTI-mutációja (M184V); ennél a résztvevőnél K103N mutációval összefüggő NNRTI-rezisztenciát is kimutattak. Kilenc másik résztvevőnél NNRTI-rezisztencia állt fenn (7-nél K103N, önmagában vagy E138A-val vagy P225H-val együtt; 1-nél K101E önmagában; 1-nél E138K önmagában).

Az elsődleges elemzést követően kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálatot végeztek a HIV-1-fertőzések időpontjának pontosabb meghatározása érdekében. Ennek eredményeképpen a kabotegravirt kapó résztvevőknél történt 4 incidentális HIV-1-fertőzés egyikét prevalens fertőzésnek minősítették.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A PrEP céljából alkalmazott kabotegravir hatásosságát két randomizált (1:1), kettős vak, több helyszínen végzett, kétkaros, kontrollos vizsgálatban értékelték. A kabotegravir hatásosságát a naponta szájon át alkalmazott tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) kombináció hatásosságával hasonlították össze.

A kabotegravir-kezelésre randomizált résztvevők az orális bevezető kezelés megkezdésére naponta egy 30 mg-os kabotegravir-tablettát és egy placebo-t kaptak, legfeljebb 5 héten keresztül, ezt követően kabotegravir intramuscularis (im.) injekciót (egyszeri 600 mg-os injekció az 1. és 2. hónapban, majd ezt követően 2 havonta), valamint napi egy placebo tablettát kaptak. A TDF/FTC-kezelésre randomizált résztvevők 300 mg TDF-et, 200 mg FTC-t és placebo-t kaptak *per os* legfeljebb 5 hétig, majd naponta 300 mg TDF-et és 200 mg FTC-t *per os*, és placebo injekciót intramuscularisan (3 ml, 20%-os parenterális lipidemulzió az 1. és 2. hónapban, majd ezt követően 2 havonta).

HPTN 083

A HPTN 083 noninferioritási vizsgálatban 4566, férfiakkal szexuális kapcsolatot létesítő cisznmű férfit és transznemű nőket randomizáltak 1:1 arányban, és vizsgálati készítményként vagy kabotegravirt (n = 2281), vagy TDF/FTC-t (n = 2285) kaptak vak elrendezésben a 153. hétig.

A résztvevők életkorának mediánja a vizsgálat kezdetén 26 év volt, 12%-uk transznemű nő, 72%-uk nem fehér bőrű, 67%-uk < 30 éves, és < 1%-uk 60 év feletti volt.

Az elsődleges végpont az incidentális HIV-fertőzések gyakorisága volt az orális kabotegravirra és kabotegravir-injekciókra randomizált résztvevők körében az orális TDF/FTC-kezeléssel összehasonlítva (a kezelés korai leállítására korrigálva). Az elsődleges elemzés igazolta a kabotegravir szuperioritását a TDF/FTC-hez képest: 66%-kal csökkent az incidentális HIV-fertőzés kockázata, a relatív hazard (95%-os CI) 0,34 (0,18; 0,62) volt; a további vizsgálatok kimutatták, hogy a kabotegravir-karon az egyik fertőzés prevalens volt, ami alapján a TDF/FTC-hez képest 69%-kal csökkent az incidentális fertőzés kockázata (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: Elsődleges hatásossági végpont: Az incidentális HIV-fertőzések gyakoriságának összehasonlítása a HPTN 083 vizsgálat randomizált szakaszában (mITT, kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálat)

	Kabotegravir (n = 2278)	TDF/FTC (n = 2281)	Szuperioritási p-érték
Személyév	3211	3193	
Incidentális HIV-1-fertőzés (incidenciasűrűség/100 személyév)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

¹ Az elsődleges elemzést követően kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálatot végeztek a HIV-fertőzések időpontjának pontosabb meghatározása érdekében. Ennek eredményeképpen a kabotegravir-karon előfordult 13 incidentális fertőzés egyikét prevalens fertőzésnek minősítették. Az elsődleges elemzésből az eredeti relatív hazard (95%-os CI) 0,34 (0,18; 0,62).

Az összes alcsoporthoz tartozó elemzés eredménye összhangban volt az általános védőhatással: a kabotegravir-csoportba randomizált résztvevőknél alacsonyabb volt az incidentális HIV-1-fertőzések előfordulási gyakorisága, mint a TDF/FTC-csoportba randomizált résztvevőknél (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: Az incidentális HIV-1-fertőzések gyakorisága alcsoporthozként a HPTN 083 vizsgálatban (mITT, kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálat)

Alcsoport	Kabotegravir incidencia / 100 személyév	Kabotegra vir személyév	TDF/FTC incidencia / 100 személyév	TDF/FTC személy- év)	Relatív hazard (95%-os CI)
Életkor					
< 30 év	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 év	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Nem					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rassz (USA)					
Fekete bőrű	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Nem fekete bőrű	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Régió					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latin- Amerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Ázsia	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)

MSM = cisznemű férfiak, akik férfiakkal létesítenek szexuális kapcsolatot
TGW = transznemű nők, akik férfiakkal létesítenek szexuális kapcsolatot

HPTN 084

A HPTN 084 szuperioritási vizsgálatban 3224 cisznemű nőt randomizáltak 1:1 arányban, és vizsgálati készítményként vagy kabotegravirt (n = 1614), vagy TDF/FTC-t (n = 1610) kaptak vak elrendezésben a 153. hétig.

A résztvevők életkorának mediánja a vizsgálat kezdetén 25 év volt, > 99%-uk nem fehér bőrű, > 99%-uk cisznemű nő, 49%-uk < 25 éves volt és a legidősebb résztvevő 45 éves volt.

Az elsődleges végpont az incidentális HIV-fertőzések gyakorisága volt az orális kabotegravirra és kabotegravir-injekciókra randomizált résztvevők körében az orális TDF/FTC-kezeléssel összehasonlítva (a kezelés korai leállítására korrigálva). Az elsődleges elemzés igazolta a kabotegravir szuperioritását a TDF/FTC-hez képest ($p < 0,0001$): 88%-kal csökkent az incidentális HIV-1-fertőzés kockázata, a relatív házárd (95%-os CI) 0,12 (0,05; 0,31) volt; a további vizsgálatok kimutatták, hogy a kabotegravir-karon 1-fertőzés prevalens volt, ami alapján a TDF/FTC-hez képest 90%-kal csökkent az incidentális HIV-1-fertőzés kockázata (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Elsődleges hatásossági végpont a HPTN 084 vizsgálatban: Az incidentális HIV-fertőzések gyakoriságának összehasonlítása a randomizált szakaszban (mITT, kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálat)

	Kabotegravir (n = 1613)	TDF/FTC (n = 1610)	Szuperioritási p-érték
<u>Személyév</u>	1960	1946	
Incidentális HIV-1-fertőzés (incidenciasűrűség/100 személyév)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Relatív házárd (95%-os CI)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

¹ Az elsődleges elemzést követően kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálatot végeztek a HIV-1-fertőzések időpontjának pontosabb meghatározása érdekében. Ennek eredményeképpen a kabotegravirt kapó résztvevőknél történt 4 incidentális HIV-1-fertőzés egyikét prevalens fertőzésnek minősítették. Az elsődleges elemzésből az eredeti relatív házárd, a kezelés korai leállításával korrigálva (95%-os CI) 0,12 (0,05; 0,31).

Az alcsoportok előre tervezett elemzéseinek eredményei összhangban voltak az általános védőhatással: a kabotegravir-csoportba randomizált résztvevőknél alacsonyabb volt az incidentális HIV-1-fertőzések előfordulási gyakorisága, mint a TDF/FTC-csoportba randomizált résztvevőknél (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Az incidentális HIV-1-fertőzések gyakorisága alcsoportonként a HPTN 084 vizsgálatban (mITT, kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálat)

Alcsoport	Kabotegravir incidencia / 100 személyév	Kabotegra vir személyév	TDF/FTC incidencia / 100 személyév	TDF/FTC személy- év)	Relatív házárd (95%-os CI)
Életkor					
< 25 év	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 év	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
BMI					
< 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)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetén eltekint az Apretude injekció vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a HIV-1-fertőzés prevenciója tekintetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kabotegravir farmakokinetikája hasonló az egészséges és a HIV-fertőzött alanyok esetében. A kabotegravir farmakokinetikai variabilitása közepes–magas mértékű. HIV-fertőzött alanyokkal végzett III. fázisú vizsgálatokban az interindividuális CVb% a C_{tau} esetében 39% és 48% között volt. Magasabb, 65–76% közötti interindividuális variabilitást figyeltek meg hosszú hatástartamú kabotegravir-injekció egyetlen dózisének beadása után.

9. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek a kabotegravir naponta egyszeri orális adagolását, továbbá a kezdő- és a 2 havonta adott fenntartó injekciókat követően felnőtteknél

Adagolási szakasz	Adagolási rend	Mértani közép (5. és 95. percentilis) ¹		
		$AUC_{(0-\text{tau})}^2$ ($\mu\text{g} \times \text{óra}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Orális bevezető kezelés ³ (opcionális)	30 mg naponta egyszer	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Kezdőinjekció ⁴	600 mg im. Kezdődózis	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
2 havonta adott injekció ⁵	600 mg im. 2 havonta	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ A farmakokinetikai paraméterek értékei populációs farmakokinetikai modellek individuális *post hoc* becsült értékein alapulnak, a III. fázisú vizsgálatokban kezelt személyekre vonatkozóan.

² A tau az adagolási intervallum: 24 óra az orális alkalmazás esetében; 1 hónap a kezdőinjekció esetében és 2 hónap a 2 havonta alkalmazott, retard, intramuscularisan beadott szuszpenziós injekciók esetében.

³ Az orális bevezető kezelés farmakokinetikai paramétereinek értékei a dinamikus egyensúlyi állapotot tükrözik.

⁴ A kezdőinjekció C_{max} értékei elsődlegesen az orális adagolás értékeit tükrözik, mivel a kezdőinjekciót az utolsó orális dózissal azonos napon adták be, azonban az $AUC_{(0-\text{tau})}$ és C_{tau} értékek a kezdőinjekció értékeit tükrözik. Orális bevezetés nélkül HIV-fertőzött recipienseknek adva ($n = 110$) a kabotegravir C_{max} megfigyelt geometriai átlaga (5., 95. percentilis) 1,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0,438; 5,69) volt (1 héttel a kezdőinjekció után), és a C_{tau} 1,43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0,403; 3,90) volt.

⁵ A farmakokinetikai paraméterek értékei a dinamikus egyensúlyi állapotot tükrözik.

Felszívódás

A kabotegravir-injekció farmakokinetikája abszorpciólimitált, mivel a kabotegravir lassan szívódik fel a glutealis izomból a szisztémás keringésbe, ami tartósan fennálló plazmakoncentrációkat eredményez. Egyszeri 600 mg intramuscularis dózist követően a kabotegravir plazmakoncentrációja már az első napon kimutatható, a koncentráció medián értéke 4 órával a beadást követően 0,290 $\mu\text{g}/\text{ml}$, amely meghaladja a 0,166 $\mu\text{g}/\text{ml}$ *in vitro* PA-IC90 értéket, és a maximális plazmakoncentrációt 7 napos medián t_{max} értékkel éri el. A célkoncentrációkat már az intramuscularis kezdőinjekciót követően eléri (lásd 9. táblázat). A kabotegravirt egyszeri injekció beadása után 52 hétig vagy még később is kimutatták a plazmában.

Eloszlás

In vitro adatok alapján a kabotegravir nagymértékben (hozzávetőlegesen > 99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. Orális tabletták adását követően a látszólagos orális eloszlási térfogat (V_z/F) átlagértéke a plazmában 12,3 liter volt. Embereknél a becsült kabotegravir plazma V_c/F érték 5,27 l, míg a V_p/F érték 2,43 l volt. Ezek a becsült térfogatok, együtt a valószínűsíthetően magas biohasznosulással, a kabotegravir bizonyos mértékű extracelluláris térbe történő eloszlására utalnak.

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban ($n = 15$) megfigyeltek szerint egyszeri 600 mg-os intramuscularis kabotegravir-injekció beadása után a kabotegravir megjelenik a női és férfi nemi szervekben. A 3. napon (a legkorábbi szöveti farmakokinetikai mintában) a kabotegravir-koncentráció mediánja 0,49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt a cervicális szövetben, 0,29 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a cervicovaginalis folyadékban, 0,37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a vaginalis szövetben, 0,32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a rectalis szövetben és 0,69 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a rectalis folyadékban, amik magasabak, mint az *in vitro* PA-IC90.

In vitro a kabotegravir sem az OATP1B1, OATP2B1 és OATP1B3 szervesanion-transzporter polipeptidnek, sem az OCT1 szerveskation-transzporternek nem volt szubsztátja.

Biotranszformáció

A kabotegravirt elsődlegesen az UGT1A1 metabolizálja, az UGT1A9 kisebb mértékű közreműködésével. A kabotegravir a fő keringő vegyület a plazmában, a plazma teljes radiokarbon-mennyiségének a >90%-át teszi ki. Embereknél orális alkalmazást követően a kabotegravir elsődlegesen metabolizmus útján eliminálódik, a változatlan kabotegravir renális eliminációja csekély (a dózis < 1%-a). A teljes orális dózis 47%-a a széklettel választódik ki változatlan kabotegravir formájában. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy részlegesen a nem felszívódott hatóanyagból, vagy az epével ürülő glükuronid-konjugátumból származik-e, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A kabotegravir jelenlétét kimutatták a duodenális epeváladék-mintákban. A glükuronid metabolit néhány duodenális epeváladék-mintában is jelen volt, de nem mindegyikben. A teljes orális dózis 27%-a a vizelettel választódik ki, elsősorban glükuronid metabolit formájában (a vizelet teljes radioaktivitásának 75%-a, a teljes dózis 20%-a).

A kabotegravir nem gátolja klinikailag számottevő mértékben az alábbi enzimeket és transzportereket: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 és UGT2B17, P-gp, BCRP, epesó-exportáló pumpa (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrog és toxin extrúziós transzporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrog-rezisztencia fehérje (MRP) 2 és MRP4.

Elimináció

A kabotegravir átlagos látszólagos terminális felezési ideje a felszívódás sebessége által limitált, és a becsült értéke egyszeri dózis im. injekciót követően 5,6 és 11,5 hét közé tehető. Az oralishoz képest jelentősen hosszabb látszólagos felezési idő az injekció beadásának helyéről a szisztémás keringésbe történő kiválasztódásnak tudható be. A látszólagos CL/F 0,151 liter/óra volt.

Linearitás/nonlinearitás

A kabotegravir plazmaexpozíciója egyszeri és ismételt 100–800 mg dózisú im. injekciók beadását követően dózisarányosan emelkedett vagy az arányosnál kevéssel kisebb mértékű emelkedést mutatott.

Polimorfizmusok

Egészséges és HIV-fertőzött alanyokkal végzett vizsgálatok metaanalízise alapján hosszú hatástartamú injekció beadását követően a kabotegravirt lassan metabolizáló UGT1A1-genotípusú, HIV-fertőzött alanyoknál a kabotegravir dinamikus egyensúlyi AUC-, C_{max} - és C_{tau} - értékei átlagosan 1,2-szeres emelkedést mutattak a normál metabolizmusú UGT1A1-genotípusú résztvevőkhöz viszonyítva. Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag számottevőnek. Nincs szükség dózismódosításra olyan alanyoknál, akiknél UGT1A1-polimorfizmus áll fenn.

Különleges betegcsoportok

Nem

Populációs farmakokinetikai elemzések nem mutattak ki klinikailag releváns hatást a nemnek a kabotegravir expozíciójára. Ezenkívül a HPTN 083 vizsgálatban nem figyeltek meg klinikailag releváns nemek szerinti különbségeket a kabotegravir plazmakoncentrációjában, beleértve cisz-nemű férfiakat, illetve transz-nemű nőket (akár kaptak, akár nem kaptak a születési nemmel ellentétes nemi hormonokkal végzett kezelést). Ezért nincs szükség dózismódosításra a nemtől függően.

Rassz

Populációs farmakokinetikai elemzésekben nem észlelték a rassznak klinikailag releváns hatását a kabotegravir expozíciójára, ezért nincs szükség dózismódosításra a rassztól függően.

Testtömegindex (BMI)

Populációs farmakokinetikai elemzésekben nem észlelték a BMI-nek klinikailag releváns hatását a kabotegravir expozíciójára, ezért nincs szükség dózismódosításra a BMI-től függően.

Gyermekek és serdülők

Populációs farmakokinetikai elemzések nem mutatták ki az expozíció klinikailag releváns eltérését gyermekek és serdülők, valamint HIV-1-fertőzött és nem fertőzött felnőtt résztvevők között a kabotegravir fejlesztési programban, ezért a ≥ 35 kg testtömegű gyermekek és serdülők esetében nincs szükség dózismódosításra.

10. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek a kabotegravir naponta egyszeri orális adagolását, továbbá a kezdő- és a 2 havonta adott fenntartó injekciókat követően

12–betöltött 18. életév közötti életkorú, legalább 35 kg testtömegű résztvevők

Adagolási szakasz	Adagolási rend	Mértani közép (5. és 95. percentilis) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g} \times \text{óra}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Orális bevezető kezelés ³ (opcionális)	30 mg naponta egyszer	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Kezdőinjekció ⁴	600 mg im. Kezdődózis	2085 (1056; 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
2 havonta adott injekció ⁵	600 mg im. 2 havonta	5184 (3511; 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

¹ A farmakokinetikai paraméterek értékei a 35,2–98,5 kg testtömegű, HIV-1-fertőzött serdülőkorú populáción (n=147), valamint a 39,9–167 kg testtömegű, HIV-vel nem fertőzött gyermek- és serdülőkorú populáción (n=62) végzett populációs farmakokinetikai modellek egyéni post hoc becsült értékein alapultak.

² A tau az adagolási intervallum: 24 óra az orális alkalmazás esetében; 1 hónap a kezdőinjekció esetében, 2 hónap a 2 havonta alkalmazott, retard, intramuscularisan beadott szuszpenziós injekciók esetében.

³ Az orális bevezető kezelés farmakokinetikai paramétereinek értékei a dinamikus egyensúlyi állapotot tükrözik.

⁴ A kezdőinjekció C_{max} értékei elsődlegesen az orális adagolás értékeit tükrözik, mivel a kezdőinjekciót az utolsó orális dózissal azonos napon adták be, azonban az AUC_(0-tau) és C_{tau} értékek a kezdőinjekció értékeit tükrözik.

⁵ A farmakokinetikai paraméterek értékei a dinamikus egyensúlyi állapotot tükrözik.

Gyermekek

A kabotegravir farmakokinetikáját és javasolt adagolását 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem állapították meg.

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzésekben nem észlelték az életkornak a kabotegravir expozíciójára kifejtett klinikailag releváns hatását. A kabotegravirra vonatkozó farmakokinetikai adatok a 65 évnél idősebb személyek esetében korlátozottak.

Vesekárosodás

Nem észlelték klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket a súlyos vesekárosodásban szenvedő személyek (kreatinin-clearance $\geq 15 - < 30$ ml/perc és dialíziskezelésben nem részesülők) és az egyéb szempontból nekik megfelelő egészséges alanyok között. Nincs szükség dózismódosításra az enyhe, közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (dialíziskezelésben nem részesülő) személyek esetében. A kabotegravirt dialíziskezelésben részesülő személyeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

Nem észlelték klinikailag fontos farmakokinetikai különbségeket a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati személyek és az egyéb szempontból nekik megfelelő egészséges személyek

között. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő személyeknél (Child–Pugh A vagy B osztály). Nem vizsgálták, hogy a súlyos májkárosodás (Child–Pugh C osztály) milyen hatással van a kabotegravir farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás és mutagenitás

A kabotegravir nem volt mutagén vagy klasztogén *in vitro* baktériumokban és emlős sejtenyészetekben sem egy *in vivo* rágszáló mikronukleusz vizsgálatban. A kabotegravir nem volt karcinogén egereken és patkányokon végzett hosszú távú vizsgálatokban.

Reprodukciós toxikológiai vizsgálatok

A kabotegravir patkányoknak *per os*, legfeljebb 1000 mg/ttkg napi dózisban történő adagolása során nem figyeltek meg a hím vagy nőstény fertilitásra gyakorolt hatást (az említett dózis a maximális ajánlott humán dózishoz [30 mg/nap *per os*] megfelelő expozíció több mint 20-szorosa).

Egy embryo-foetális fejlődési vizsgálatban nem észleltek a fejlődésre gyakorolt káros kimenetelt kabotegravir vemhes nyulaknak *per os*, legfeljebb 2000 mg/ttkg/nap maternális toxikus dózisban (a maximális ajánlott humán *per os* dózishoz megfelelő humán expozíció 0,66-szorosa), illetve vemhes patkányoknak legfeljebb 1000 mg/ttkg/nap dózisban (a maximális ajánlott humán *per os* dózishoz megfelelő humán expozíció több mint 30-szorosa) történő adagolását követően. Módosult magzati fejlődést (csökkent testtömeget) figyeltek meg patkányoknál 1000 mg/ttkg/nap *per os* dózis mellett. Vemhes patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a kabotegravir átjut a placentán és kimutatható a magzati szövetekben.

Patkányoknál pre- és postnatalis vizsgálatokban a kabotegravir reprodukálható módon az ellés késői megindulását, valamint a halvaszületések és neonatális elhalálozások számának növekedését okozta, 1000 mg/ttkg/nap orális dózis (a maximális ajánlott humán *per os* dózishoz megfelelő humán expozíció több mint 30-szorosa) mellett. Alacsonyabb, 5 mg/ttkg/nap kabotegravir-dózis (a maximális ajánlott humán *per os* dózishoz megfelelő humán expozíció kb. 10-szerese) nem társult késői elléssel vagy neonatális mortalitással. Nyulakkal és patkányokkal végzett vizsgálatokban nem találtak a túlélésre gyakorolt hatást, amikor a magzatokat császármetszéssel hozták világra. Az expozícióarányt figyelembe véve a humán vonatkozás jelentősége nem ismert.

Toxicitás ismételt adagolás esetén

A kabotegravir nagy dózisaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt orális adagolású toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig) és majmokon (39 hétig) tanulmányozták. Nem voltak gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások patkányoknak (legfeljebb 1000 mg/ttkg/nap dózisban) és majmoknak (legfeljebb 500 mg/ttkg/nap dózisban) *per os* adott kabotegravir mellett.

Egy 14 napos és 28 napos, majmokkal végzett toxicitási vizsgálatban emésztőrendszeri hatásokat (testtömegcsökkenés, hányás, laza/híg széklet és közepesen súlyos vagy súlyos dehidratáció) figyeltek meg; ezeket az alkalmazás módjából (oralis) eredő helyi hatások, és nem szisztémás toxicitás okozta.

Egy patkányokkal végzett 3 hónapos vizsgálatban, amelyben kabotegravirt adtak havonta subcutan (sc.) injekcióban (legfeljebb 100 mg/ttkg/dózis), havonta im. injekcióban (legfeljebb 75 mg/ttkg/dózis) vagy hetente sc. injekcióban (100 mg/ttkg/dózis), nem jegyeztek fel mellékhatásokat vagy új célszervi toxicitást (a 600 mg im. dózisú maximális ajánlott humán dózishoz megfelelő humán expozíció több mint 49-szeresénél).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
poliszorbát 20 (E432)
makrogol (E1521)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

A fecskendőbe felszívott szuszpenzió felhasználhatósági időtartama

A fecskendőbe felszívott szuszpenzió kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on történő tárolás esetén 2 órán át igazolt.

Amint a szuszpenzió felszívásra kerül a fecskendőbe, az injekciót a lehető leghamarabb be kell adni, de ha ez nem történik meg, a szuszpenzió legfeljebb 2 órán át maradhat a fecskendőben. Ha a gyógyszer 2 óránál tovább maradt a fecskendőben, akkor a gyógyszert, a feltöltött fecskendőt és a tűt is meg kell semmisíteni. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az alkalmazás előtti tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Nem fagyasztható!

A fecskendőbe felszívott szuszpenzió

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó (lásd 6.3 pont).

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése, valamint speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz

Brómbutil gumidugóval, szürke alumínium zárókupakkal és narancssárga műanyag lepattintható védőkupakkal lezárt barna, 3 ml-es, I-es típusú injekciós üveg.

1 db vagy 25 db injekciós üveg dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Fogja meg erősen az injekciós üveget, és erőteljesen rázza 10 másodpercig. Fordítsa meg az injekciós üveget, és ellenőrizze a reszuszpendált készítményt. A szuszpenzióknak egyeneműnek kell látszania. Ha a szuszpenzió nem egyenemű, rázza fel ismét az injekciós üveget. Normális jelenség, ha kis légbuborékok láthatók.

Az Apretude injekció felhasználására és kezelésére vonatkozó részletes útmutatás a betegtájékoztatóban található (lásd Használati útmutató).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

- ▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apretude 30 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30 mg kabotegravirt tartalmaz (kabotegravir-nátrium formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

155 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, ovális alakú filmtabletta (mérete kb. 8,0 mm × 14,3 mm), egyik oldalán „SV CTV” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Apretude rövid távú preexpozíciós profilaxisra (PrEP) javallott – a biztonságos szexuális együttlét szabályainak betartásával együtt – a nemi úton szerzett HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentésére, nagy kockázatnak kitett, legalább 35 kg testtömegű felnőtteknél, serdülőknél és legalább 12 éves gyermekeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az Apretude tablettát alkalmazható:

- orális bevezető kezelésként az Apretude tolerálhatóságának megállapítása céljából, a hosszú hatású kabotegravir-injekció alkalmazása előtt.
- orális PrEP-kezelésként azon egyének esetében, akiknél kimarad a kabotegravir-injekció az ütemezett időpontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Apretude-ot a preexpozíciós HIV-profilaxisban járatos orvosnak kell rendelnie.

A kezelendő személyeknél a kabotegravir alkalmazásának megkezdése előtt HIV-1 tesztet kell végezni (lásd 4.3 pont). Egy kombinált antigén/antitest tesztnek és egy HIV-RNS tesztnek egyaránt negatívnak kell lennie. Javasolt, hogy a kezelőorvos mindkét tesztet végeztesse el, még akkor is, ha a HIV-RNS teszt eredménye csak az orális alkalmazás után válik elérhetővé. Ha nem áll rendelkezésre mindkét tesztet magában foglaló kombinált vizsgálati protokoll, a tesztelést a helyi irányelveket követve kell elvégezni.

Az Apretude-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak körültekintően kell kiválasztania azokat a kezelendő személyeket, akik beleegyeznek a szükséges adagolási rend betartásába, és fel kell

világosítani a kezelendő személyeket az előírt gyógyszeradagolási vizitek pontos betartásának fontosságáról, a HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentése érdekében.

Az egészségügyi szakember és a kezelendő személy az Apretude injekció alkalmazásának megkezdése előtt orális bevezető kezelésként kabotegravir-tabletta alkalmazása mellett is dönthet, a kabotegravir tolerálhatóságának megállapítása céljából (lásd 1. táblázat), vagy közvetlenül az Apretude injekcióval is megkezdhetik a kezelést (lásd az Apretude injekció alkalmazási előírását).

Adagolás

Orális bevezető kezelés

Ha orális bevezető kezelésként alkalmazzák, a kabotegravir-tablettát hozzávetőleg egy hónapig (legalább 28 napon át) kell szedni, a kabotegravir tolerálhatóságának megállapítása céljából (lásd 4.4 pont). Naponta egyszer egy Apretude 30 mg filmtablettát kell bevenni, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.

1. táblázat: Javasolt adagolási rend

	Orális bevezető kezelés
Gyógyszer	Az 1. hónapban
Apretude	30 mg naponta egyszer

Orális adagolás kimaradt kabotegravir-injekciók esetén

Ha a tervezett beadási időponttól számított 7 napot meghaladó késés nem kerülhető el, naponta egyszer egy Apretude 30 mg filmtablettát lehet alkalmazni egy tervezett injekcióbeadási vizit kiváltására. Az orális kabotegravir (vagy más megfelelő orális PrEP terápia) első dózisát az utolsó kabotegravir-injekció után két hónappal (+/- 7 nap) kell bevenni. Két hónapot meghaladó orális PrEP esetén az orális kabotegravir helyett más megfelelő PrEP adagolási rend javasolt.

Az injekció adását az orális kabotegravir kezelés utolsó napján kell folytatni, vagy azt követően legfeljebb 3 napon belül (lásd az Apretude injekció alkalmazási előírását).

Kimaradt dózisok

Ha a kezelt személy kihagyja az Apretude tablettát egy dózisát, a kihagyott dózist a lehető leghamarabb be kell vennie, feltéve, hogy a következő dózis még nem esedékes 12 órán belül. Ha a következő dózis 12 órán belül már esedékes, a kezelt személynek nem szabad bevennie a kihagyott dózist, hanem egyszerűen folytatnia kell a gyógyszeresedést a szokásos időpontban.

Hányás

Ha a kezelt személy az Apretude tablettát bevétele után 4 órán belül hányt, egy másik Apretude tablettát kell bevenni. Ha a kezelt személy az Apretude tablettát bevétele után több mint 4 órával hányt, nem kell bevennie másik tablettát a következő ütemezett dózisig.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idősek esetében nincs szükség dózismódosításra. A kabotegravir 65 éves és ennél idősebb személyeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő személyek esetében (Child–Pugh A vagy B osztály). A kabotegravirt nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő személyeknél (Child–Pugh C osztály [lásd 5.2 pont]).

Ha súlyos májkárosodásban szenvedő személynek adják, a kabotegravirt óvatossággal kell alkalmazni.

Veseelégtelenség

Nincs szükség dózismódosításra enyhe (kreatinin-clearance $\geq 60 - < 90$ ml/perc), közepes (kreatinin-clearance $\geq 30 - < 60$ ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance $\geq 15 - < 30$ ml/perc [lásd 5.2 pont]) szenvedő betegek esetében. A kabotegravirt nem vizsgálták művesekezelésben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő személyek esetében. Mivel a kabotegravir több mint 99%-a fehérjéhez kötődik, a dialízis várhatóan nem módosítja a kabotegravir expozícióját. Ha művesekezelésben részesülő személynek adják, a kabotegravirt körültekintően kell alkalmazni.

Gyermekek és serdülők

A kabotegravir biztonságosságát és hatásosságát 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Nem ismert vagy pozitív HIV-1-státuszú egyének (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rifampicinnel, rifapentinnel, karbamazepinnel, oxkarbazepinnel, fenitoinnal vagy fenobarbitállal történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A HIV-1-fertőzés megelőzését célzó átfogó stratégia

Előfordulhat, hogy az Apertude nem minden esetben hatásos a HIV-1-fertőzés megelőzésében (lásd 5.1 pont). A szignifikáns vírusellenes aktivitáshoz (a fehérjével korrigált gátló koncentráció [PA IC₉₀] több mint 4-szerese, lásd 5.2 pont) szükséges kabotegravir-koncentráció az orális bevezető kezelés megkezdésétől számítva órákon belül kialakul és fennmarad. Nem ismert, hogy az Apertude-kezelés HIV-1 PrEP céljából történő megkezdése után pontosan mennyi idővel érhető el a HIV-1-fertőzés elleni maximális védelem.

Az Apertude preexpoziációs profilaxisra alkalmazandó a HIV-1-fertőzés megelőzését célzó, átfogó stratégia részeként, amelybe beletartoznak a HIV-1-fertőzés megelőzésének egyéb módszerei is (például a HIV-1-státusz ismerete, nemi úton terjedő egyéb fertőzések rendszeres szűrővizsgálata, óvszerhasználat).

Az Apertude csak bizonyítottan HIV-negatív személyeknél alkalmazható a HIV-1-vírussal való fertőződés kockázatának csökkentésére (lásd 4.3 pont). Gyakori időközönként meg kell erősíteni, hogy a kezelt személy HIV-negatív. Egy kombinált antigén/antitest tesztnek és egy HIV-RNS tesztnek egyaránt negatívnak kell lennie. Javasolt, hogy a kezelőorvos mindkét tesztet végeztesse el, még akkor is, ha a HIV-RNS teszt eredménye csak az orális alkalmazás után válik elérhetővé. Ha nem áll rendelkezésre mindkét tesztet magában foglaló kombinált vizsgálati protokoll, a tesztelést a helyi irányelveket követve kell elvégezni az Apertude-kezelés teljes ideje alatt.

Amennyiben akut vírusfertőzésnek megfelelő klinikai tünetek jelentkeznek, és friss (1 hónapon belüli) HIV-1-expozíció gyanúja merül fel, a HIV-1-státuszt ismét meg kell határozni.

A rezisztencia kialakulásának lehetséges kockázata

Ha a kezelt személy a kezelés előtt vagy alatt, illetve a kezelés leállítása után fertőződik meg a HIV-1-vírussal fennáll a kabotegravirral szembeni rezisztencia kialakulásának lehetséges kockázata. Ezen

kockázat minimalizálása érdekében elengedhetetlenül fontos a kezelt személy HIV-1-negatív státuszának gyakori időközönként történő megerősítése. Egy kombinált antigén/antitest tesztnek és egy HIV-RNS tesztnek egyaránt negatívnak kell lennie. Javasolt, hogy a kezelőorvos mindkét tesztet végeztesse el, még akkor is, ha a HIV-RNS teszt eredménye csak az orális alkalmazás után válik elérhetővé. Ha nem áll rendelkezésre mindkét tesztet magában foglaló kombinált vizsgálati protokoll, a tesztelést a helyi irányelveket követve kell elvégezni.

A HIV-1-fertőzéssel diagnosztizált személyeknél azonnal meg kell kezdeni az antiretrovirális terápiát (ART).

Az Apretude önmagában nem alkalmazható a HIV-1-fertőzés teljes kezelési sémájaként, és a HIV-1 rezisztens mutációi jelentek meg néhány olyan személynél, akiknek fel nem ismert HIV-1-fertőzésük volt, és akik csak Apretude-ot kaptak.

A kabotegravir-kezelés abbahagyását követően a HIV-fertőzés kockázatának továbbra is kitett egyének esetében megfontolandók a PrEP más megfelelő formái, és azt az utolsó kabotegravir-injekció beadásától számított 2 hónapon belül el kell kezdeni.

Az adherencia fontossága

A kezelt személyeket rendszeresen tanácsadásban kell részesíteni, arra vonatkozóan, hogy a HIV-1-fertőzés kockázatának és a rezisztencia esetleges kialakulásának csökkentése érdekében pontosan tartsák be az ajánlott orális bevezetési adagolási rendet.

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

A kabotegravir-kezeléssel kapcsolatban nagyon ritkán súlyos, akár életveszélyes vagy halálos kimenetelű bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról – Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS) és toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) – számoltak be.

A gyógyszer rendelésekor a betegeket tájékoztatni kell e bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, továbbá szorosan monitorozni kell őket, hogy nem jelentkeznek-e náluk bőrreakciók. Ha ilyen reakciókra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, a kabotegravir alkalmazását azonnal le kell állítani, és másik megfelelő kezelést kell fontolóra venni (ha alkalmazható). Ha a betegnél a kabotegravir alkalmazása során súlyos reakció – például SJS vagy TEN – alakult ki, ezt a beteget a továbbiakban tilos bármikor újra kabotegravirral kezelni.

Túlérzékenységi reakciók

Integrázgátlókkal – köztük a kabotegravirral – összefüggésben túlérzékenységi reakciókat jelentettek. Ezek a reakciók bőrkiütés, szisztémás tünetek és néha szervi diszfunkciók – beleértve a májkárosodást – formájában jelentkeztek. Az Apretude, valamint az egyéb, feltételezhetően érintett gyógyszerek adását azonnal abba kell hagyni, ha túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki (a teljesség igénye nélkül: súlyos bőrkiütés vagy lázzal társuló bőrkiütés, általános rossz közérzet, fáradtság, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagos kiütések a bőrön, szájüregi elváltozások, conjunctivitis, arc-oedema, hepatitis, eosinophilia vagy angiooedema). A klinikai állapotot – beleértve a máj-transzaminázszinteket is – monitorozni kell, és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Hepatotoxicitás

Hepatotoxicitást jelentettek korlátozott számú, már meglévő májbetegségben szenvedő vagy májbetegségben nem szenvedő, kabotegravirt kapó személyeknél (lásd 4.8 pont). Azon személyek azonosításának elősegítésére, akiknél fennáll a hepatotoxicitás kockázata, a klinikai vizsgálatok során orális bevezető kabotegravir-kezelést alkalmaztak.

Klinikai és laboratóriumi monitorozás javasolt, és amennyiben a hepatotoxicitás beigazolódott, az Apretude-kezelést abba kell hagyni, és a személyeket a klinikai állapotnak megfelelően kell kezelni.

Gyermekek és serdülők

A kabotegravir alkalmazása során öngyilkossági gondolatokról és öngyilkossági kísérletekről számoltak be, főleg azoknál, akik már meglévő pszichiátriai betegségben szenvedtek (lásd 4.8 pont). Bár a klinikai vizsgálatokban a pszichiátriai betegségek incidenciája gyermekeknél és serdülőknél nem volt nagyobb, mint felnőtteknél, a gyermek- és serdülőkorú populáció vulnerabilitása miatt az Apertude rendelése előtt és a kezelés ideje alatt a gyermekeket és serdülőket rendszeres tanácsadásban kell részesíteni, és a klinikai állapotnak megfelelően kell kezelni.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

Körültekintően kell eljárni, ha az Apertude tablettát olyan gyógyszerekkel együtt rendelik, amelyek csökkenthetik az expozícióját (lásd 4.5 pont).

A polivalens kationt tartalmazó savlekötőket legalább 2 órával az Apertude tabletta bevétele előtt, illetve 4 órával azt követően ajánlott bevenni (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a kabotegravir farmakokinetikájára

A kabotegravirt elsődlegesen az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1, valamint kisebb mértékben az UGT1A9 metabolizálja. Az UGT1A1 vagy UGT1A9 erős induktori várhatóan csökkentik a kabotegravir plazmakoncentrációját, amely a hatásosság csökkenéséhez vezethet (lásd 4.3 pont, valamint az alábbi 2. táblázat). Maximális klinikai UGT1A1-gátlásnak megfeleltethető, gyenge UGT1A1 metabolizálók esetében az AUC, C_{max} és C_{tau} átlagértéke *per os* kabotegravir esetében akár 1,5-szeresére is emelkedhet (lásd 5.2 pont). UGT1A1-gátlók mellett nem szükséges az Apertude adagolásának módosítása.

A kabotegravir a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőcarcinoma-rezisztenciafehérje (breast cancer resistance protein, BCRP) szubsztrátja, azonban magas permeabilitása miatt sem P-gp-, sem BCRP-gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén nem várható a felszívódás módosulása.

A kabotegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vivo a kabotegravir nem gyakorolt hatást a midazolámra, amely a citokróm P450 (CYP) 3A4 tesztsubstrátja. *In vitro* a kabotegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-t, illetve a CYP3A4-t.

In vitro a kabotegravir gátolta az OAT1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) és OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$) szervesanion-transzportereket. A kabotegravir akár 80%-kal is növelheti az OAT1/3-szubsztrátok AUC-értékét, ezért óvatosság javasolt alacsony terápiás indexű, OAT1/3-szubsztrát gyógyszerekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű alkalmazás esetén.

Az *in vitro* és a klinikai gyógyszerkölcsönhatási profil alapján a kabotegravir várhatóan nem változtatja meg más antiretrovirális gyógyszerek – köztük a proteázgátlók, nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók, nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók, integrázgátlók, bejutásgátlók és az ibalizumab – koncentrációját.

A 2. táblázatban ismertetett gyógyszerkölsönhatási adatok az orális kabotegravirral végzett vizsgálatokból származnak (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlanúsága „↔”, a koncentráció–idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C_{max}”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „C_τ”).

2. táblázat: Gyógyszerkölsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>HIV-1 antivirális gyógyszerek</i>		
Nem nukleozid reverztranszkriptáz- gátló: Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Az etravirin nem módosította jelentős mértékben a kabotegravir plazmakoncentrációját. Nincs szükség az Apretude tableta dózisának módosítására.
Nem nukleozid reverztranszkriptáz- gátló: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	A rilpivirin nem módosította jelentős mértékben a kabotegravir plazmakoncentrációját, és a kabotegravir sem a rilpivirint. Együttes alkalmazáskor sem az Apretude, sem a rilpivirin dózisának módosítására nincs szükség.
<i>Antikonvulzív gyógyszerek</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenitoin Fenobarbitál	Kabotegravir ↓	Metabolikus induktorok jelentős mértékben csökkenthetik a kabotegravir plazmakoncentrációját, az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Savlekötők</i>		
Savlekötők (pl. magnézium-, alumínium- vagy kalciumionokat tartalmazó savlekötők)	Kabotegravir ↓	Savlekötők egyidejű alkalmazása csökkentheti a kabotegravir orális felszívódását, és ezt nem vizsgálták. A polivalens kationokat tartalmazó savlekötőket legalább 2 órával az Apretude tableta bevétele előtt, illetve 4 órával azt követően ajánlott bevenni (lásd 4.4 pont).
<i>Mycobacterium elleni gyógyszerek</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	A rifampicin jelentős mértékben csökkentette a kabotegravir plazmakoncentrációját, ami valószínűleg a terápiás hatás csökkenéséhez vezet. Nem határoztak meg ajánlást az Apretude adagolására vonatkozóan rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetére, és az Apretude rifampicinnel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	A rifapentin jelentős mértékben csökkentheti a kabotegravir plazmakoncentrációját, az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	A rifabutin nem módosította jelentős mértékben a kabotegravir plazmakoncentrációját. Nincs szükség dózismódosításra.
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		

Etinilösztadiol (EE) és levonorgesztrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	A kabotegravir nem módosította klinikailag jelentős mértékben az etinilösztadiol és a levonorgesztrel plazmakoncentrációját. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózisának módosítása az Apretude tablettával történő egyidejű alkalmazás esetén.
---	--	--

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Ha egy nő gyermekvállalást tervez, meg kell beszélni vele az Apretude-dal végzett PrEP megkezdésének/folytatásának előnyeit és kockázatait.

Terhesség

A kabotegravir terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A kabotegravir emberi terhességre gyakorolt hatása nem ismert.

A kabotegravir vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatokban nem volt teratogén, azonban a terápiás dózisoknál nagyobb expozícióknál reprodukciós toxicitást igazoltak állatoknál (lásd 5.3 pont). Ennek az emberi terhességre vonatkozó jelentősége nem ismert.

Az Apretude tabletta alkalmazása nem javasolt terhesség idején, kivéve, ha a kezelés várható előnyei meghaladják a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

Állatkísérletek adatai alapján várható, hogy a kabotegravir kiválasztódik az emberi anyatejbe, bár embereknél ezt nem igazolták.

Javasolt, hogy az anya csak akkor szoptasson, a kezelés várható előnyei az anya szempontjából meghaladják a csecsemőre vonatkozó lehetséges kockázatokat.

Termékenység

A kabotegravir férfiak, illetve nők termékenységére gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatkísérletek nem utalnak a hímek és a nőstények termékenységére gyakorolt hatásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelt személyeket tájékoztatni kell arról, hogy az Apretude tablettával végzett kezelések során szédülést, aluszékonyságot és fáradtságot jelentettek. A kezelt személyek gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során figyelembe kell venni az egyén klinikai állapotát és az Apretude tabletta mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A HPTN 083 vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: fejfájás (17%) és hasmenés (14%).

A HPTN 084 vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: fejfájás (23%) és emelkedett transzaminázszint (19%).

A kabotegravir-kezeléssel kapcsolatban beszámoltak bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról – SJS-ről és TEN-ről (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kabotegravir mellékhatásait a III. fázisú klinikai vizsgálatok (HPTN 083 és HPTN 084) során, valamint a forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok alapján azonosították. A HPTN 083 vizsgálatban a vak elrendezésben alkalmazott vizsgálati készítmény alkalmazási időtartamának medián értéke 65 hét és 2 nap volt (tartomány: 1 nap – 156 hét és 1 nap), a kabotegravir teljes expozíciója 3231 személyév volt. A HPTN 084 vizsgálatban a vak elrendezésben alkalmazott vizsgálati készítmény alkalmazási időtartamának medián értéke 64 hét és 1 nap volt (tartomány: 1 nap – 153 hét és 1 nap), a kabotegravir teljes expozíciója 2009 személyév volt.

A kabotegravir felnőtteknél, serdülőknél és legalább 12 éves gyermekeknél megfigyelt mellékhatásait a 3. táblázat tartalmazza szervrendszeri kategória és gyakoriság szerint csoportosítva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

3. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

MedDRA szervrendszeri kategória (SOC)	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	túlérzékenység*
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	kóros álmok álmatlanság depresszió szorongás
	Nem gyakori	öngyilkossági kísérlet; Öngyilkossági gondolatok (különösen már meglévő pszichiátriai betegségben szenvedőknél)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	fejfájás
	Gyakori	szédülés
	Nem gyakori	aluszékenység
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasmenés
	Gyakori	hányinger hasi fájdalom ¹ flatulencia hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	hepatotoxicitás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkiütés ²
	Nem gyakori	csalánkiütés* angiooedema*
	Nagyon ritka	Stevens–Johnson-szindróma*, toxicus epidermalis necrolysis*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	myalgia
	Nagyon gyakori	láz ³

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	fáradtság rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	emelkedett transzaminázszintek
	Nem gyakori	testtömeg-növekedés megemelkedett vérbilirubinszint

¹A „hasi fájdalom” a következő MedDRA preferált kifejezéseket foglalja magában: gyomortáji fájdalom, hasi fájdalom.

²A „bőrkiütés” a következő MedDRA preferált kifejezéseket foglalja magában: bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, morbilliform bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés.

³A „láz” magába foglalja a következő MedDRA szerinti preferált megnevezéseket: láz, melegségérzés.

* Lásd 4.4 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Testtömeg-növekedés

A HPTN 083 vizsgálatban a kabotegravirral kezelt résztvevők kiinduláskori értékéhez viszonyított testtömeg-növekedésének medián értéke 1,2 kg (interkvartilis tartomány [IQR]: -1,0; 3,5; n = 1623) volt a 41. heti, illetve 2,1 kg (IQR: -0,9; 5,9; n = 601) volt a 97. heti mérési időpontban; ugyanez a mediánérték a tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) csoportban 0,0 kg (IQR: -2,1; 2,4; n = 1611), illetve 1,0 kg (IQR: -1,9; 4,0; n = 598) volt.

A HPTN 084 vizsgálatban a kabotegravirral kezelt résztvevők kiinduláskori értékéhez viszonyított testtömeg-növekedésének medián értéke 2,0 kg (interkvartilis tartomány [IQR]: 0,0; 5,0; n = 1151) volt a 41. heti, illetve 4,0 kg (IQR: 0,0; 8,0; n = 216) volt a 97. heti mérési időpontban; ugyanez a mediánérték a tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) csoportban 1,0 kg (IQR: -1,0; 4,0; n = 1131), illetve 3,0 kg (IQR: -1,0; 6,0; n = 218) volt.

Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben

A HPTN 083 és a HPTN 084 vizsgálatokban a kabotegravir- és a TDF/FTC-csoportban hasonló arányban figyeltek meg emelkedett májtranszamináz-szinteket (GPT/GOT), és a kiindulási érték utáni maximális emelkedés többnyire 1. és 2. súlyossági fokozatú volt. A HPTN 083 vizsgálatban a kabotegravir-, illetve a TDF/FTC-csoportban azon résztvevők száma, akiknél a kiindulási állapotot követően maximálisan 3. vagy 4. súlyossági fokozatú GPT-szintet mértek, 40 (2%), illetve 44 (2%) volt, azoké pedig, akiknél 3. vagy 4. súlyossági fokozatú GOT-szintet mértek, 68 (3%), illetve 79 (3%) volt. A HPTN 084 vizsgálatban a kabotegravir-, illetve a TDF/FTC-csoportban azon résztvevők száma, akiknél a kiindulási állapotot követően maximálisan 3. vagy 4. súlyossági fokozatú GPT-szintet mértek, 12 (<1%), illetve 18 (1%) volt, azoké pedig, akiknél 3. vagy 4. fokozatú GOT-szintet mértek, 15 (<1%), illetve 14 (<1%) volt.

Néhány résztvevőnél mind a kabotegravir-, mind a TDF/FTC-csoportban a GOT- vagy a GPT-szint olyan mértékű emelkedése fordult elő, ami a vizsgálati készítmény alkalmazásának abbahagyásához vezetett. A HPTN 083 vizsgálatban a kabotegravir-, illetve a TDF/FTC-csoportban azon résztvevők száma, akik a GPT-szint emelkedése miatt hagyták abba a kezelést, 29 (1%), illetve 31 (1%) volt; azoké, akik a GOT-szint emelkedése miatt, 7 (< 1%), illetve 8 (< 1%) volt. A HPTN 084 vizsgálatban a kabotegravir-, illetve a TDF/FTC-csoportban azon résztvevők száma, akik a GPT-szint emelkedése miatt abbahagyták a kezelést, a következő volt: 12 (<1%), illetve 15 (<1%); és a GOT-szint emelkedése miatt egy résztvevő sem hagyta abba a kezelést.

Gyermekek és serdülők

Két nyílt elrendezésű, multicentrikus klinikai vizsgálat (HPTN 083-01 és HPTN 084-01) adatai alapján, amelyekben 64, HIV-vírussal nem fertőzött, kockázatnak kitett gyermeket és serdülőt (a bevételekor ≥ 35 kg testtömegű) kezeltek kabotegravirral, nem azonosítottak új biztonságossági aggályokat a HPTN 083 és a HPTN 084 vizsgálatban HIV-1 PrEP céljából kabotegravirral kezelt felnőtteknél megállapított biztonságossági profilhoz képest.

A HIV-fertőzött (legalább 12 éves és ≥ 35 kg testtömegű) kombinált antiretrovirális háttérterápiában részesülő gyermekek és serdülők bevonásával végzett MOCHA vizsgálat 16. heti elemzésének adatai alapján a gyermekeknél és serdülőknél az orális kabotegravir és azt követően kabotegravir-injekció (n=29) adása során nem merültek fel új biztonsági aggályok a kabotegravirrel kezelt felnőtteknél megállapított biztonsági profilhoz képest (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Apretude túlادagolásának nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, az az érintett személyt megfelelő monitorozás mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni.

Mivel a kabotegravir ismerten nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható lenne a gyógyszer a szervezetből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, integrázgátlók, ATC kód: J05AJ04.

Hatásmechanizmus

A kabotegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja, és akadályozza a retrovirális dezoxiribonukleinsav (DNS) integrációjának száltranszfer lépését, ami nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

Farmakodinámiás hatások

Vírusellenes aktivitás sejtkultúrában

A kabotegravir antivirális aktivitást mutatott vad típusú HIV-1 laboratóriumi törzsekkel szemben, a vírusreplikáció 50 százalékos csökkentéséhez szükséges átlagos kabotegravir-koncentrációérték (EC_{50}) 0,22 nM volt a perifériás vérben lévő mononukleáris sejtekben (PBMK), 0,74 nM volt a 293T-sejtekben és 0,57 nM volt az MT-4-sejtekben. A kabotegravir antivirális aktivitást mutatott sejtkultúrában egy 24 HIV-1-izolátumból álló panellel szemben (három az M klád A, B, C, D, E, F és G csoportjai mindegyikében, és három az O csoportban), 0,02 nM-től 1,06 nM-ig terjedő HIV-1 elleni EC_{50} -értékek mellett. A kabotegravir EC_{50} -értékei három HIV-2 klinikai izolátummal szemben a 0,10–0,14 nM tartományban voltak.

Vírusellenes aktivitás más antivirális gyógyszerekkel kombinációban

Nem volt olyan, típusából adódóan HIV-ellenes aktivitással bíró gyógyszer, amely antagonista hatást fejtett volna ki a kabotegravir antiretrovirális hatására (*in vitro* értékeléseket rilpivirinnel, lamivudinnal, tenofovirral és emtricitabinnal kombinálva végeztek).

In vitro rezisztencia

Vad típusú HIV-1 izolációja és rezisztens törzsek elleni aktivitás: A IIIB törzs 112 napos passzázs során nem figyeltek meg olyan vírusokat, amelyeknél a kabotegravir EC_{50} -értéke több mint 10-szeresére emelkedett. A következő integráz (IN) mutációk jelentek meg kabotegravir jelenlétében vad típusú HIV-1 passzázsát követően (T124A polimorfizmussal): Q146L (1,3–4,6-szeres változás), S153Y (2,8–8,4-szeres változás) és I162M (2,8-szeres változás). Amint fentebb említésre került, a

T124A észlelése egy már meglévő minor variáns szelekciójának tudható be, amelynek nincs eltérő érzékenysége a kabotegravirral szemben. Nem szelektálódtak 56 nap alatt aminosav-szubsztitúciók az integráz régióban 6,4 nM kabotegravir jelenlétében a vad típusú NL-432 HIV-1 passzázs során.

A többszörös mutánsok között a legnagyobb mértékű változást a Q148K-t vagy Q148R-t tartalmazó mutánsoknál figyelték meg. Az E138K/Q148H a kabotegravirral szembeni érzékenység 0,92-szoros csökkenését okozta, azonban az E138K/Q148R a kabotegravirral szembeni érzékenység 12-szeres és az E138K/Q148K annak 81-szeres csökkenését okozta. A G140C/Q148R és G140S/Q148R a kabotegravirral szembeni érzékenység 22-szeres, illetve 12-szeres csökkenését okozta. Míg az N155H nem változtatta meg a kabotegravirral szembeni érzékenységet, az N155H/Q148R a kabotegravirral szembeni érzékenység 61-szeres csökkenését okozta. Egyéb többszörös mutánsok, amelyek 5–10-szeres változást okoztak, a következők: T66K/L74M (6,3-szeres változás), G140S/Q148K (5,6-szeres változás), G140S/Q148H (6,1-szeres változás) és E92Q/N155H (5,3-szeres változás).

In vivo rezisztencia

HPTN 083

A HPTN 083 vizsgálat elsődleges elemzésében a kabotegravir-karon 13, míg a tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) karon pedig 39 incidentális fertőzés fordult elő. A kabotegravir-karon 5 incidentális fertőzés PrEP-ra alkalmazott kabotegravir-injekció alkalmazása alatt fordult elő, és akik közül 4 személy időben kapta meg az injekciókat, 1 személy pedig nem az előírt időpontban kapott meg egy injekciót. Öt incidentális fertőzés ≥ 6 hónappal a kabotegravir PrEP utolsó dózisa után lépett fel. Három incidentális fertőzés az orális bevezetési időszak alatt lépett fel.

A HIV-genotipizálást és -fenotipizálást az első olyan vizit alkalmával kísérelték meg, amikor a HIV-vírus-terhelés meghaladta az 500 kópia/ml értéket. A kabotegravir-karon történt 13 incidentális fertőzött közül 4 személynél voltak INSTI- (*integrase strand transfer inhibitor*, integráz-száltranszfér-gátló) rezisztens mutációk. A TDF/FTC-karon a 4 NRTI-rezisztens fertőzésben szenvedő személy (köztük 3 olyan, akinél több gyógyszercsoporttal szembeni rezisztencia volt jelen) közül 3 személynél M184V/I, egynél pedig K65R mutáció alakult ki.

Azon 5 személy közül, akik a kabotegravir-kezelés hosszabb megszakítása után fertőződtek meg, egyiknél sem fordult elő INSTI-rezisztens mutáció. Az 5 személy közül az egyiknél, akinél mindössze HIV-1 RNS mennyisége csupán 770 kópia/ml volt, sem a genotípust, sem a fenotípust nem sikerült meghatározni. A fennmaradó 4 résztvevő közül egynél nem sikerült meghatározni az integráz-fenotípust. A fennmaradó 3 résztvevőnél a vírus valamennyi INSTI-vel szemben érzékeny maradt.

Három résztvevő a kabotegravir-injekciók alkalmazása előtt, az orális bevezető szakaszban fertőződött meg. Az egyik résztvevőnél, akinek a plazmájában a kabotegravir nem volt jelen kimutatható koncentrációban, nem voltak INSTI-rezisztens mutációk, és a vírus valamennyi INSTI-re érzékeny volt. Két résztvevőnél, akik plazmájában a kabotegravir kimutatható koncentrációban volt jelen, INSTI-rezisztens mutációk voltak jelen. Az első résztvevőnél INSTI-rezisztens E138E/K, G140G/S, Q148R és E157Q mutációkat találtak. Az integráz-fenotípust nem sikerült meghatározni. A második résztvevőnél INSTI-rezisztens E138A és Q148R mutációkat találtak. Ez a vírus rezisztens volt a kabotegravirral szemben (5,92-szoros változás), de érzékeny volt a dolutegravirra (1,69-szoros változás).

Öt résztvevő lett HIV-1-fertőzött, annak ellenére, hogy 4 résztvevő az előírt időpontban, egy résztvevő pedig ettől eltérve kapta meg a kabotegravir-injekciót. Két résztvevő vírusterhelése túl alacsony volt az elemzéshez. A harmadik résztvevőnél az első viraemiás viziten (17. hét) nem találtak INSTI-rezisztens mutációt, de a 112 és 117 nap után R263K mutáció volt jelen. Míg 112 nappal később a fenotípust nem lehetett meghatározni, a 117. napon a fenotípus azt mutatta, hogy ez a vírus mind a kabotegravirra (2,32-szoros változás), mind a dolutegravirra (2,29-szoros változás) érzékeny. A negyedik résztvevőnél G140A és Q148R INSTI-rezisztens mutációkat találtak. A fenotípus rezisztens volt a kabotegravirral szemben (13-szoros változás), de érzékeny volt a dolutegravirra (2,09-szoros változás). Az ötödik résztvevőnél nem volt jelen INSTI-rezisztens mutáció.

A 13 incidentális fertőzésen kívül egy további résztvevő HIV-1-fertőzött volt a beválasztáskor, és ekkor még nem volt INSTI-rezisztens mutációja, azonban 60 nappal később kimutatták az E138K és Q148K INSTI-rezisztens mutációkat. A fenotípust nem sikerült meghatározni.

Az elsődleges elemzést követően kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálatot végeztek a HIV-fertőzések időpontjának pontosabb meghatározása érdekében. Ennek eredményeképpen a 13 incidentális fertőzés egyikét, amely a kabotegravir-injekciókat időben megkapó egyik résztvevőnél fordult elő, prevalens fertőzésnek minősítették.

HPTN 084

A HPTN 084 vizsgálat elsődleges elemzésében a kabotegravir-karon 4, a TDF/FTC-karon pedig 36 incidentális fertőzés fordult elő.

A kabotegravir-karon 2 incidentális fertőzés fordult elő az injekciók alkalmazása során; ezek közül az egyik résztvevő 3 kabotegravir-injekciót késve kapott meg, és e két résztvevő egyike sem követte pontosan az orális kabotegravir-kezelésre vonatkozó utasításokat.

Két incidentális fertőzés az orális kabotegravir utolsó dózisa után következett be; és e két résztvevő egyike sem követte pontosan az orális kabotegravir-kezelésre vonatkozó utasításokat. Az első vizit, amelyen a HIV-pozitivitás ismertté vált, az egyik résztvevő esetében körülbelül 11 héttel a beválasztás után, a másik résztvevő esetében pedig 57 héttel a beválasztás után történt.

A HIV-genotipizálást az első olyan vizit alkalmával kísérelték meg, ahol a HIV-vírus-terhelés meghaladta az 500 kópia/ml értéket (első viraemiás vizit). A kabotegravir-kar 4 fertőzött résztvevője közül 3 esetében állt rendelkezésre HIV-genotipizálási eredmény. Nem mutattak ki jelentős INSTI-rezisztens mutációkat.

A TDF/FTC-kar 36 incidentális fertőzése közül 33 esetben állt rendelkezésre HIV-genotipizálási eredmény. Egy résztvevőnek volt egy jelentős NRTI-mutációja (M184V); ennél a résztvevőnél K103N mutációval összefüggő NNRTI-rezisztenciát is kimutattak. Kilenc másik résztvevőnél NNRTI-rezisztencia állt fenn (7-nél K103N, önmagában vagy E138A-val vagy P225H-val együtt; 1-nél K101E önmagában; 1-nél E138K önmagában).

Az elsődleges elemzést követően kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálatot végeztek a HIV-1-fertőzések időpontjának pontosabb meghatározása érdekében. Ennek eredményeképpen a kabotegravirt kapó résztvevőknél történt 4 incidentális HIV-1-fertőzés egyikét prevalens fertőzésnek minősítették.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A PrEP céljából alkalmazott kabotegravir hatásosságát két randomizált (1:1), kettős vak, több helyszínen végzett, kétkaros, kontrollós vizsgálatban értékelték. A kabotegravir hatásosságát a naponta szájon át alkalmazott tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) kombináció hatásosságával hasonlították össze.

A kabotegravir-kezelésre randomizált résztvevők az orális bevezető kezelés megkezdésére naponta egy 30 mg-os kabotegravir-tablettát és egy placebót kaptak, legfeljebb 5 héten keresztül, ezt követően kabotegravir intramuscularis (im.) injekciót (egyszeri 600 mg-os injekció az 1. és 2. hónapban, majd ezt követően 2 havonta), valamint napi egy placebo tablettát kaptak. A TDF/FTC-kezelésre randomizált résztvevők 300 mg TDF-et, 200 mg FTC-t és placebót kaptak *per os* legfeljebb 5 hétig, majd naponta 300 mg TDF-et és 200 mg FTC-t *per os*, és placebo injekciót intramuscularisan (3 ml, 20%-os parenterális lipidemulzió az 1. és 2. hónapban, majd ezt követően 2 havonta).

HPTN 083

A HPTN 083 noninferioritási vizsgálatban 4566, férfiakkal szexuális kapcsolatot létesítő cisznmű férfit és transznemű nőt randomizáltak 1:1 arányban, és vizsgálati készítményként vagy kabotegravirt (n = 2281), vagy TDF/FTC-t (n = 2285) kaptak vak elrendezésben a 153. hétig.

A résztvevők életkorának mediánja a vizsgálat kezdetén 26 év volt, 12%-uk transznemű nő, 72%-uk nem fehér bőrű, 67%-uk < 30 éves, és < 1%-uk 60 év feletti volt.

Az elsődleges végpont az incidentális HIV-fertőzések gyakorisága volt az orális kabotegravirra és kabotegravir-injekciókra randomizált résztvevők körében az orális TDF/FTC-kezeléssel összehasonlítva (a kezelés korai leállítására korrigálva). Az elsődleges elemzés igazolta a kabotegravir szuperioritását a TDF/FTC-hez képest: 66%-kal csökkent az incidentális HIV-fertőzés kockázata, a relatív házárd (95%-os CI) 0,34 (0,18; 0,62) volt; a további vizsgálatok kimutatták, hogy a kabotegravir-karon az egyik fertőzés prevalens volt, ami alapján a TDF/FTC-hez képest 69%-kal csökkent az incidentális fertőzés kockázata (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: Elsődleges hatásossági végpont: Az incidentális HIV-fertőzések gyakoriságának összehasonlítása a HPTN 083 vizsgálat randomizált szakaszában (mITT, kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálat)

	Kabotegravir (n = 2278)	TDF/FTC (n = 2281)	Szuperioritási p-érték
Személyév	3211	3193	
Incidentális HIV-1-fertőzés (incidenciasűrűség/100 személyév)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Relatív házárd (95%-os CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

¹ Az elsődleges elemzést követően kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálatot végeztek a HIV-fertőzések időpontjának pontosabb meghatározása érdekében. Ennek eredményeképpen a kabotegravir-karon előfordult 13 incidentális fertőzés egyikét prevalens fertőzésnek minősítették. Az elsődleges elemzésből az eredeti relatív házárd (95%-os CI) 0,34 (0,18; 0,62).

Az összes alcsoport-elemzés eredménye összhangban volt az általános védőhatással: a kabotegravir-csoportba randomizált résztvevőknél alacsonyabb volt az incidentális HIV-1-fertőzések előfordulási gyakorisága, mint a TDF/FTC-csoportba randomizált résztvevőknél (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: Az incidentális HIV-1-fertőzések gyakorisága alcsopontonként a HPTN 083 vizsgálatban (mITT, kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálat)

Alcsoport	Kabotegravir incidencia / 100 személyév	Kabotegra vir személyév	TDF/FTC incidencia / 100 személyév	TDF/FTC személy- év)	Relatív házárd (95%-os CI)
Életkor					
< 30 év	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 év	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Nem					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rassz (USA)					
Fekete bőrű	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Nem fekete bőrű	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Régió					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)

Latin-Amerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Ázsia	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)

MSM = cisznemű férfiak, akik férfiakkal létesítenek szexuális kapcsolatot

TGW = transznemű nők, akik férfiakkal létesítenek szexuális kapcsolatot

HPTN 084

A HPTN 084 szuperioritási vizsgálatban 3224 cisznemű nőt randomizáltak 1:1 arányban, és vizsgálati készítményként vagy kabotegravirt (n = 1614), vagy TDF/FTC-t (n = 1610) kaptak vak elrendezésben a 153. hétig.

A résztvevők életkorának mediánja a vizsgálat kezdetén 25 év volt, > 99%-uk nem fehér bőrű, > 99%-uk cisznemű nő, 49%-uk < 25 éves volt és a legidősebb résztvevő 45 éves volt.

Az elsődleges végpont az incidentális HIV-fertőzések gyakorisága volt az orális kabotegravirra és kabotegravir-injekciókra randomizált résztvevők körében az orális TDF/FTC-kezeléssel összehasonlítva (a kezelés korai leállítására korrigálva). Az elsődleges elemzés igazolta a kabotegravir szuperioritását a TDF/FTC-hez képest: 88%-kal csökkent az incidentális HIV-1-fertőzés kockázata, a relatív házárd (95%-os CI) 0,12 (0,05; 0,31) volt; a további vizsgálatok kimutatták, hogy a kabotegravir-karon 1-fertőzés prevalens volt, ami alapján a TDF/FTC-hez képest 90%-kal csökkent az incidentális HIV-1-fertőzés kockázata (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: Elsődleges hatásossági végpont a HPTN 084 vizsgálatban: Az incidentális HIV-fertőzések gyakoriságának összehasonlítása a randomizált szakaszban (mITT, kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálat)

	Kabotegravir (n= 1613)	TDF/FTC (n = 1610)	Szuperioritási p-érték
Személyév	1960	1946	
Incidentális HIV-1-fertőzés (incidenciasűrűség/100 személyév)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Relatív házárd (95%-os CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹ Az elsődleges elemzést követően kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálatot végeztek a HIV-1-fertőzések időpontjának pontosabb meghatározása érdekében. Ennek eredményeképpen a kabotegravirt kapó résztvevőknél történt 4 incidentális HIV-1-fertőzés egyikét prevalens fertőzésnek minősítették. Az elsődleges elemzésből az eredeti relatív házárd, a kezelés korai leállításával korrigálva (95%-os CI) 0,12 (0,05; 0,31).

Az alcsoportok előre tervezett elemzéseinek eredményei összhangban voltak az általános védőhatással: a kabotegravir-csoportba randomizált résztvevőknél alacsonyabb volt az incidentális HIV-1-fertőzések előfordulási gyakorisága, mint a TDF/FTC-csoportba randomizált résztvevőknél (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Az incidentális HIV-1-fertőzések gyakorisága alcsoportonként a HPTN 084 vizsgálatban (mITT, kiterjesztett retrospektív virológiai vizsgálat)

Alcsoport	Kabotegravir incidencia / 100 személyév	Kabotegra vir személyév	TDF/FTC incidencia / 100 személyév	TDF/FTC személy- év)	Relatív házárd (95%-os CI)
Életkor					
< 25 év	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 év	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
BMI					
< 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)
------	------	-----	------	-----	-------------------

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetén eltekint az Apretude tabletták vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a HIV-1-fertőzés megelőzése tekintetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kabotegravir farmakokinetikája hasonló az egészséges és a HIV-fertőzött alanyok esetében, és azonos ADME-paramétereket figyeltek meg minden populációban. A kabotegravir farmakokinetikai variabilitása közepes mértékű. Egészséges alanyokkal végzett I. fázisú vizsgálatokban az interindividuum CVb% az AUC, a C_{max} és a C_{tau} esetében 26% és 34% között volt. Az intraindividuális variabilitás (CVw%) alacsonyabb, mint az interindividuum variabilitás.

8. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek a kabotegravir naponta egyszeri orális adagolását követően felnőtteknél

Adagolási szakasz	Adagolási rend	Mértani közép (5. és 95. percentilis) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg × óra/ml)	C _{max} (µg /ml)	C _{tau} (µg /ml)
Orális bevezető kezelés ³	30 mg naponta egyszer	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹ A farmakokinetikai paraméterek értékei populációs farmakokinetikai modellek individuális *post hoc* becslést értékeikre alapulnak, a III. fázisú vizsgálatokban kezelt személyekre vonatkozóan.

² A tau az adagolási intervallum: 24 óra az orális alkalmazás esetében.

³ Az orális bevezető kezelés farmakokinetikai paramétereinek értékei a dinamikus egyensúlyi állapotot tükrözik.

Felszívódás

A kabotegravir gyorsan felszívódik *per os* bevételt követően, a tabletták gyógyszerforma bevétele után a t_{max} mediánértéke 3 óra. Naponta egyszeri adagolás mellett a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot a 7. napon alakul ki.

A kabotegravir bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. A kabotegravir biohasznosulása független a táplálék összetételétől: magas zsírtartalmú táplálékok a kabotegravir AUC_(0-∞) és C_{max} értékét 14%-kal emelték meg az éhomi körülményekkel összehasonlítva. Ezek az emelkedések klinikailag nem jelentősek.

A kabotegravir abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

Eloszlás

In vitro adatok alapján a kabotegravir nagymértékben (> 99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. Orális tabletták adását követően a látszólagos orális eloszlási térfogat (V_z/F) átlagértéke a plazmában 12,3 liter volt. Embereknél a becsült kabotegravir plazma V_c/F érték 5,27 l, míg a V_p/F érték 2,43 l volt. Ezek a becsült térfogatok, együtt a valószínűsíthetően magas biohasznosulással, a kabotegravir bizonyos mértékű extracelluláris térbe történő eloszlására utalnak.

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban (n = 15) megfigyeltek szerint egyszeri 600 mg-os intramuscularis kabotegravir-injekció beadása után a kabotegravir megjelenik a női és férfi nemi szervekben. A 3. napon (a legkorábbi szöveti farmakokinetikai mintában) a kabotegravir-koncentráció mediánja 0,49 µg/ml volt a cervicális szövetben, 0,29 µg/ml a cervicovaginalis folyadékban, 0,37 µg/ml a vaginalis szövetben, 0,32 µg/ml a rectalis szövetben és 0,69 µg/ml a rectalis folyadékban, amik magasabak, mint az *in vitro* PA-IC90.

In vitro a kabotegravir sem az OATP1B1, OATP2B1 és OATP1B3 szervesanion-transzporter polipeptidnek, sem az OCT1 szerveskation-transzporternek nem volt szubsztrátja.

Biotranszformáció

A kabotegravirt elsődlegesen az UGT1A1 metabolizálja, az UGT1A9 kisebb mértékű közreműködésével. A kabotegravir a fő keringő vegyület a plazmában, a plazma teljes radiokarbon-mennyiségének a >90%-át teszi ki. Embereknél orális alkalmazást követően a kabotegravir elsődlegesen metabolizmus útján eliminálódik, a változatlan kabotegravir renális eliminációja csekély (a dózis < 1%-a). A teljes orális dózis 47%-a a széklettel választódik ki változatlan kabotegravir formájában. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy részlegesen a nem felszívódott hatóanyagból, vagy az epével ürülő glükuronid-konjugátumból származik-e, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A kabotegravir jelenlétét kimutatták a duodenális epeváladék-mintákban. A glükuronid metabolit néhány duodenális epeváladék-mintában is jelen volt, de nem mindegyikben. A teljes orális dózis 27%-a a vizelettel választódik ki, elsősorban glükuronid metabolit formájában (a vizelet teljes radioaktivitásának 75%-a, a teljes dózis 20%-a).

A kabotegravir nem gátolja klinikailag számottevő mértékben az alábbi enzimeket és transzportereket: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 és UGT2B17, P-gp, BCRP, epesó-exportáló pumpa (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug és toxin extrúziós transzporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrog-rezisztencia fehérje (MRP) 2 és MRP4.

Elimináció

A kabotegravir átlagos terminális felezési ideje 41 óra, illetve a látszólagos clearance (CL/F) értéke 0,21 liter/óra.

Polimorfizmusok

Egészséges és HIV-fertőzött alanyokkal végzett vizsgálatok metaanalízise alapján, a kabotegravirt lassan metabolizáló UGT1A1-genotípusú alanyoknál a kabotegravir dinamikus egyensúlyi AUC-, C_{max} - és C_{tau} - értékei átlagosan 1,3–1,5-szeres emelkedést mutattak a normál metabolizmusú UGT1A1-genotípusú résztvevőkhöz viszonyítva. Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag számottevőnek. Nincs szükség dózismódosításra olyan alanyoknál, akiknél UGT1A1-polimorfizmus áll fenn.

Különleges betegcsoportok

Nem

Populációs farmakokinetikai elemzések nem mutattak ki klinikailag releváns hatást a nemnek a kabotegravir expozíciójára, ezért nincs szükség dózismódosításra a nemtől függően.

Rassz

Populációs farmakokinetikai elemzésekben nem észlelték a rassznak klinikailag releváns hatását a kabotegravir expozíciójára, ezért nincs szükség dózismódosításra a rassztól függően.

Testtömegindex (BMI)

Populációs farmakokinetikai elemzésekben nem észlelték a BMI-nek klinikailag releváns hatását a kabotegravir expozíciójára, ezért nincs szükség dózismódosításra a BMI-től függően.

Gyermekek és serdülők

Populációs farmakokinetikai elemzések nem mutatták ki az expozíció klinikailag releváns eltérését HIV-1-fertőzött gyermekek és serdülők, valamint HIV-1-fertőzött és nem fertőzött felnőtt résztvevők között a kabotegravir fejlesztési programban, ezért a ≥ 35 kg testtömegű gyermekek és serdülők esetében nincs szükség dózismódosításra.

9. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek a kabotegravir naponta egyszeri orális adagolását követően, 12–betöltött 18. életév közötti életkorú, legalább 35 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél

Adagolási szakasz	Adagolási rend	Mértani közép (5. és 95. percentilis) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg × óra/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Orális bevezető kezelés ^c	30 mg naponta egyszer	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a A farmakokinetikai paraméterek értékei a 35,2–98,5 kg testtömegű, HIV-1-fertőzött serdülőkorú populáción (n=147), valamint a 39,9–167 kg testtömegű, HIV-vel nem fertőzött gyermek- és serdülőkorú populáción (n=62) végzett populációs farmakokinetikai modellek egyéni post hoc becsült értékein alapultak.

^b A tau az adagolási intervallum: 24 óra az orális alkalmazás esetében.

^c Az orális bevezető kezelés farmakokinetikai paramétereinek értékei a dinamikus egyensúlyi állapotot tükrözik.

A kabotegravir farmakokinetikáját és adagolási ajánlásait 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem határozták meg.

Gyermekek

A kabotegravir farmakokinetikáját és javasolt adagolását 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem állapították meg.

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzésekben nem észlelték az életkornak a kabotegravir expozíciójára kifejtett klinikailag releváns hatását. A kabotegravirra vonatkozó farmakokinetikai adatok a 65 évnél idősebb személyek esetében korlátozottak.

Vesekárosodás

Nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket a súlyos vesekárosodásban szenvedő személyek (kreatinin-clearance ≥ 15 – < 30 ml/perc és dialíziskezelésben nem részesülők) és az egyéb szempontból nekik megfelelő egészséges alanyok között. Nincs szükség dózismódosításra az enyhe, közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (dialíziskezelésben nem részesülő) személyek esetében. A kabotegravirt dialíziskezelésben részesülő személyeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

Nem észleltek klinikailag fontos farmakokinetikai különbségeket a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati személyek és az egyéb szempontból nekik megfelelő egészséges személyek között. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő személyeknél (Child–Pugh A vagy B osztály). Nem vizsgálták, hogy a súlyos májkárosodás (Child–Pugh C osztály) milyen hatással van a kabotegravir farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás és mutagenitás

A kabotegravir nem volt mutagén vagy klasztogén *in vitro* baktériumokban és emlős sejtenyészetekben sem egy *in vivo* rácsáló mikronukleusz vizsgálatban. A kabotegravir nem volt karcinogén egereken és patkányokon végzett hosszú távú vizsgálatokban.

Reprodukciós toxikológiai vizsgálatok

A kabotegravir patkányoknak *per os*, legfeljebb 1000 mg/ttkg napi dózisban történő adagolása során nem figyeltek meg a hím vagy nőstény fertilitásra gyakorolt hatást (az említett dózis a maximális ajánlott humán dózishoz [30 mg/nap *per os*] megfelelő expozíció több mint 20-szorosa).

Egy embryo-foetalis fejlődési vizsgálatban nem észleltek a fejlődésre gyakorolt káros kimenetelt kabotegravir vemhes nyulaknak *per os*, legfeljebb 2000 mg/ttkg/nap maternális toxikus dózisban (a maximális ajánlott humán *per os* dózisnak megfelelő humán expozíció 0,66-szorosa), illetve vemhes patkányoknak legfeljebb 1000 mg/ttkg/nap dózisban (a maximális ajánlott humán *per os* dózisnak megfelelő humán expozíció több mint 30-szorosa) történő adagolását követően. Módosult magzati fejlődést (csökkent testtömeget) figyeltek meg patkányoknál 1000 mg/ttkg/nap *per os* dózis mellett. Vemhes patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a kabotegravir átjut a placentán és kimutatható a magzati szövetekben.

Patkányoknál pre- és postnatalis vizsgálatokban a kabotegravir reprodukálható módon az ellés késői megindulását, valamint a halvaszületések és neonatális elhalálozások számának növekedését okozta, 1000 mg/ttkg/nap orális dózis (a maximális ajánlott humán *per os* dózisnak megfelelő humán expozíció több mint 30-szorosa) mellett. Alacsonyabb, 5 mg/ttkg/nap kabotegravir-dózis (a maximális ajánlott humán *per os* dózisnak megfelelő humán expozíció kb. 10-szerese) nem társult késői elléssel vagy neonatális mortalitással. Nyulakkal és patkányokkal végzett vizsgálatokban nem találtak a túlélésre gyakorolt hatást, amikor a magzatokat császármetszéssel hozták világra. Az expozícióarányt figyelembe véve a humán vonatkozás jelentősége nem ismert.

Toxicitás ismételt adagolás esetén

A kabotegravir nagy dózisaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt orális adagolású toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig) és majmokon (39 hétig) tanulmányozták. Nem voltak gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások patkányoknak (legfeljebb 1000 mg/ttkg/nap dózisban) és majmoknak (legfeljebb 500 mg/ttkg/nap dózisban) *per os* adott kabotegravir mellett.

Egy 14 napos és 28 napos, majmokkal végzett toxicitási vizsgálatban emésztőrendszeri hatásokat (testtömegcsökkenés, hányás, laza/híg széklet és közepesen súlyos vagy súlyos dehidratáció) figyeltek meg; ezeket az alkalmazás módjából (oralis) eredő helyi hatások, és nem szisztémás toxicitás okozta.

Egy patkányokkal végzett 3 hónapos vizsgálatban, amelyben kabotegravirt adtak havonta subcutan (sc.) injekcióban (legfeljebb 100 mg/ttkg/dózis), havonta im. injekcióban (legfeljebb 75 mg/ttkg/dózis) vagy hetente sc. injekcióban (100 mg/ttkg/dózis), nem jegyeztek fel mellékhatásokat vagy új célszervi toxicitást (a 600 mg im. dózisú maximális ajánlott humán dózisnak megfelelő humán expozíció több mint 49-szeresénél).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz (E460)
hipromellóz (E464)
karboximetilkeményítő-nátrium
nagnézium-sztearát

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gyermekbiztos polipropilén kupakkal és polietilén bevonatú indukcióshő-forrasztott zárófóliával lezárt fehér színű HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály. 30 filmtablettát tartalmaz tartályonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1760/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Retard szuszpenziós injekció

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
Torreile
PR
43056
Olaszország

Filmtabletta

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az APRETUDE egyes tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási anyagok tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát és a terjesztési módozatot, valamint a program bármely egyéb aspektusáról.

A rutin kockázatcsökkentési intézkedések kiegészítéseként az oktatási anyagok célja az APRETUDE-ot alkalmazó személyeknél a HIV-szerokonverzió, a rezisztencia kialakulása és a gyógyszerelési hibák – a compliance hiányát is ideértve – kockázatának csökkentése, azáltal, hogy növelik a kockázatokkal kapcsolatos tudatosságot, és iránymutatást nyújtanak a kezelést felíró orvosok és a kockázatnak kitett személyek számára.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden tagállamban, ahol az APRETUDE kereskedelmi forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember és kockázatnak kitett személy, aki valószínűsíthetően fel fogja írni és/vagy alkalmazni fogja az APRETUDE-ot, hozzáférjen/megkapja az alábbiakat tartalmazó oktatási csomagot:

- Útmutató a kezelést felíró orvosok számára
- Útmutató a kockázatnak kitett személyek számára
- Ellenőrző lista a kezelést felíró orvosok számára
- Emlékeztető kártya a kockázatnak kitett személyek számára

Az alábbiakban ismertetésre kerülnek az APRETUDE-dal végzett preexpozíciós profilaxisra (PrEP) vonatkozó további kockázatminimalizálási intézkedések fő üzenetei.

A kezelést felíró orvosok számára készült útmutatónak tartalmaznia kell az alábbi elemeket:

- Részletes információk az APRETUDE preexpozíciós profilaxisra történő alkalmazásával kapcsolatban a HIV-1-fertőzés megelőzésére irányuló, a HIV-1-fertőzés megelőzésével kapcsolatos egyéb intézkedések alkalmazását (mint például a HIV-1-státusz ismerete, nemi úton terjedő egyéb fertőző betegségek rendszeres szűrővizsgálata, óvszerhasználat) is magában foglaló átfogó stratégia részeként.
- Emlékeztető azzal kapcsolatban, hogy az APRETUDE kizárólag bizonyítottan HIV-negatív személyeknél alkalmazható a HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentésére.
- Az APRETUDE preexpozíciós profilaxis céljából történő alkalmazása alatt a személyek HIV-negatív státuszát minden további injekció beadása alkalmával újból meg kell erősíteni.
- Ha akut vírusfertőzésnek megfelelő klinikai tünetek észlelhetők, és friss (1 hónapon belüli) HIV-1-expozíció gyanúja merül fel, akkor ismét meg kell határozni a HIV-1-státuszt.
- Részletes információk az APRETUDE-dal szembeni rezisztencia kialakulásának lehetséges kockázatára vonatkozóan abban az esetben, ha a személy az APRETUDE alkalmazása előtt vagy közben, illetve az APRETUDE-kezelés abbahagyását követően HIV-1-vírussal fertőződik.
- A figyelem felhívása annak fontosságára, hogy a feltételezhetően HIV-1-vírussal fertőzött vagy HIV-1-fertőzéssel diagnosztizált személyeknél meg kell kezdeni az antiretrovirális terápiát (ART).

- Az APRETUDE önmagában nem alkalmazható a HIV-1-fertőzés kezelésére teljes ART kezelési sémaként, és HIV-rezisztenciamutációk jelentek meg olyan személyeknél, akiknek fel nem ismert HIV-1-fertőzésük volt, és csak APRETUDE-kezelést kaptak.
- Az APRETUDE injekciós kezelés abbahagyását követően megfontolandók a PrEP más megfelelő, nem retard formái azoknál a személyeknél, akiknél továbbra is fennáll a HIV-fertőzés kockázata, és azt az utolsó APRETUDE injekció beadásától számított 2 hónapon belül el kell kezdeni.
- A figyelem felhívása annak fontosságára, hogy a kockázatnak kitett személyek figyelmét rendszeresen fel kell hívni arra, hogy szigorúan tartsák be az APRETUDE-kezelés javasolt adagolási rendjét és feltétlenül jelenjenek meg a viziteken, mert csak így csökkenthető a HIV-1-fertőzés kockázata és a rezisztencia lehetséges kialakulása.

A kezelést felíró orvosok számára készült ellenőrző lista emlékeztetőket tartalmaz az első viziten és az utánkövető vizitek során szükséges vizsgálatokra és tanácsadásokra vonatkozóan, ideértve az alábbiakat:

- A HIV-1-negatív státusz teszteléssel történő megerősítése minden további injekció beadása alkalmával, az APRETUDE-dal szemben kialakuló rezisztencia kockázatának minimalizálása érdekében.
- A HIV-1-státusz ismételt meghatározása, ha akut vírusfertőzésnek megfelelő klinikai tünetek észlelhetők, és friss (1 hónapon belüli) HIV-1-expozíció gyanúja merül fel.
- Antiretrovirális terápia (ART) megkezdése a feltételezhetően HIV-1-vírussal fertőzött vagy HIV-1-fertőzéssel diagnosztizált egyéneknél.
- Megbeszélés és ismételt figyelemfelhívás az APRETUDE-kezelés javasolt adagolási rendje betartásának/a megbeszélt viziteken való megjelenésnek a fontosságára, mert csak így csökkenthető a HIV-1-fertőzés kockázata és a rezisztencia lehetséges kialakulása.
- Összegzés és ismételt figyelemfelhívás arra vonatkozóan, hogy a preexpozíciós profilaxisra alkalmazott APRETUDE a részét képezi egy, a HIV-1-fertőzés megelőzésére irányuló, a HIV-1-fertőzés megelőzésével kapcsolatos egyéb intézkedések alkalmazását (mint például a HIV-1-státusz ismerete, nemi úton terjedő egyéb fertőző betegségek rendszeres szűrővizsgálata, óvszerhasználat) is magában foglaló átfogó stratégiának.
- Az APRETUDE injekciós kezelés abbahagyását követően a PrEP más megfelelő, nem retard formáinak megfontolása azoknál a személyeknél, akiknél továbbra is fennáll a HIV-fertőzés kockázata, és azt az utolsó APRETUDE injekció beadásától számított 2 hónapon belül el kell kezdeni.

A kockázatnak kitett személyek számára készült útmutatónak tartalmaznia kell az alábbi elemeket:

Lényeges információk, amelyeket a kockázatnak kitett személyeknek ismerniük kell az APRETUDE alkalmazása előtt, alkalmazása alatt és a kezelés abbahagyása után, ideértve az alábbiakat:

- Annak ismerete, hogy a preexpozíciós profilaxisra alkalmazott APRETUDE a részét képezi egy, a HIV-1-fertőzés megelőzésére irányuló, a HIV-1-fertőzés megelőzésével kapcsolatos egyéb intézkedések alkalmazását (mint például a HIV-1-státusz ismerete, nemi úton terjedő egyéb fertőző betegségek rendszeres szűrővizsgálata, óvszerhasználat) is magában foglaló átfogó stratégiának.
- Emlékeztető azzal kapcsolatban, hogy az APRETUDE kizárólag bizonyítottan HIV-negatív személyeknél alkalmazható a HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentésére.
- Az APRETUDE preexpozíciós profilaxis céljából történő alkalmazása alatt a személyek HIV-negatív státuszát minden további injekció beadása alkalmával újból meg kell erősíteni.

- A figyelem felhívása annak fontosságára, hogy tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha friss (1 hónapon belüli) HIV-1-expozíció gyanúja merül fel.
- Az APRETUDE önmagában nem alkalmazható a HIV-1-fertőzés kezelésére teljes kezelési sémaként.
- Szigorúan be kell tartani az APRETUDE-kezelés javasolt adagolási rendjét, a megbeszélte viziteken meg kell jelenni, mert csak így csökkenthető a HIV-1-fertőzés kockázata és a rezisztencia lehetséges kialakulása.
- Az APRETUDE-kezelés abbahagyását követően megfontolandók a PrEP más megfelelő, nem retard formái, ha továbbra is fennáll a HIV-fertőzés kockázata.

A kockázatnak kitett személyek számára készült emlékeztető kártyának tartalmaznia kell az alábbi elemeket:

- A következő APRETUDE injekció beadásának dátuma az adott személynél
- Emlékeztető az adagolási rend szigorú betartásának és a viziteken való megjelenésnek fontosságára, mert csak így csökkenthető a HIV-1-fertőzés kockázata és a rezisztencia lehetséges kialakulása.
- Emlékeztető azzal kapcsolatban, hogy az APRETUDE preexpozíciós profilaxisra történő alkalmazása a részét képezi egy, a HIV-1-fertőzés megelőzésére irányuló, a HIV-1-fertőzés megelőzésével kapcsolatos egyéb intézkedések alkalmazását (mint például a HIV-1-státusz ismerete, nemi úton terjedő egyéb fertőző betegségek rendszeres szűrővizsgálata, óvszerhasználat) is magában foglaló átfogó stratégiának.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 600 MG-OS INJEKCIÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apretude 600 mg retard szuszpenziós injekció
kabotegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg kabotegravirt tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: mannitot, poliszorbát 20-at, makrogolt és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció

Tartalom: 1 db injekciós üveg

Tartalom: 25 db injekciós üveg

3 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE – 600 MG-OS INJEKCIÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Apretude 600 mg retard szuszpenziós injekció
kabotegravir
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ – TABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Apretude 30 mg filmtabletta
kabotegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg kabotegravirt tartalmaz (kabotegravir-nátrium formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz (további információkért olvassa el a betegtájékoztatót)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1760/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

apretude

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE – TABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Apretude 30 mg filmtabletta
kabotegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg kabotegravirt tartalmaz (kabotegravir-nátrium formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

ViiV Healthcare BV

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/23/1760/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Apretude 600 mg retard szuszpenziós injekció kabotegravir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Apretude és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Apretude alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be az Apretude-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Apretude-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Apretude és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Apretude hatóanyaga a kabotegravir. A kabotegravir a retrovírusok által okozott fertőzések kezelésére szolgáló (antiretrovirális) gyógyszerek integrázgátlóknak (INI-knek) nevezett csoportjába tartozik.

Az Apretude a HIV-1-gyel való fertőződés megelőzésére szolgál olyan felnőtteknél és legalább 35 kg testtömegű, legalább 12 éves gyermekeknél és serdülőknél, akiknél megnövekedett a fertőződés kockázata. Ezt **preexpozíciós profilaxisnak**, rövidítve **PrEP-nek** nevezik (lásd 2. pont). A gyógyszert a biztonságos szexuális együttlét szabályainak betartásával (például óvszerhasználat) együtt kell alkalmazni.

2. Tudnivalók az Apretude alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Apretude-ot:

- ha korábban bármikor kialakult Önnél súlyos bőrkiütés, bőrhámlás, felhólyagosodás és/vagy fekélyes sebek jelentek meg a szájában.
- ha **allergiás (túlérzékeny)** a kabotegravirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön **HIV-pozitív**, vagy pedig nem tudja, hogy HIV-pozitív-e. Az Apretude csak azelőtt tud segíteni Önnél csökkenteni a HIV-fertőzés kockázatát, mielőtt megkapta a fertőzést. Az Apretude alkalmazása előtt **Önnél HIV-tesztet kell végezni**, annak megerősítésére, hogy biztosan HIV-negatív.
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - *karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, fenobarbitál* (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek).

- *rifampicin* vagy *rifapentin* (bizonyos bakteriális fertőzések – például tuberkulózis – kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Ezek a gyógyszerek csökkentik az Apretude mennyiségét a vérben és ezzel gyengítik az Apretude hatásosságát.

➔ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek valamelyike érvényes Önre, vagy nem biztos ebben, **forduljon kezelőorvosához.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Apretude önmagában nem feltétlenül előzi meg a HIV-fertőzést.

A HIV-fertőzés egy HIV-pozitív személlyel való szexuális kapcsolat vagy fertőzött vér átvitele útján terjed. Habár az Apretude csökkenti a megfertőződés kockázatát, a gyógyszer alkalmazása mellett is elkaphatja a HIV-fertőzést.

A HIV-fertőzés kockázatának további csökkentése érdekében egyéb óvintézkedéseket is meg kell tenni:

- **Végeztessen vizsgálatokat** más nemi úton terjedő betegségekre, amikor kezelőorvosa ezt mondja Önnek. Ezek mellett a fertőzések mellett könnyebben kaphat HIV-fertőzést.
- **Használjon gumióvszert**, amikor orális vagy vaginális/anális behatolással járó szexuális kapcsolatot létesít.
- Ne használjon másokkal közös injekciós tűt és ne használja többször a tűket, vagy az egyéb, injekció vagy kábítószer beadásához használt eszközöket.
- Ne használjon másokkal közösen olyan személyes tárgyat, amelyek vérrrel vagy testnedvekkel érintkezhetnek (például borotvát vagy fogkefét).

Beszélje meg kezelőorvosával a HIV-fertőzés kockázatának további csökkentése érdekében szükséges egyéb óvintézkedéseket.

Csökkentse a HIV-vírussal való megfertőződés kockázatát:

Ha Ön megfertőződik a HIV-vírussal, fennáll a gyógyszerrel szembeni ellenállóképesség (rezisztencia) kialakulásának kockázata. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer nem akadályozza meg a HIV-fertőzést. E kockázat minimálisra csökkentése és a HIV-fertőzés megelőzése érdekében fontos, hogy:

- **mindig menjen el a megbeszélt vizitekre**, hogy megkapja az Apretude injekciót. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön az injekciós kezelés abbahagyásán gondolkozik, mivel ez növelheti a HIV-fertőzés kockázatát. Ha mégis abbahagyja, vagy későn kapja meg az Apretude injekciót, akkor más gyógyszereket kell szednie vagy más óvintézkedéseket kell alkalmaznia, hogy csökkentse a HIV-fertőzés és a vírusrezisztencia kialakulásának lehetséges kockázatát.
- **végeztessen HIV-tesztet**, amikor kezelőorvosa ezt mondja Önnek. Az Apretude-kezelés alatt rendszeresen teszteltetnie kell magát, hogy megbizonyosodjon arról, hogy továbbra is HIV-1-negatív.
- **azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha azt gyanítja, hogy megfertőződött HIV-vírussal (influenzához hasonló betegsége jelentkezhet). Kezelőorvosa további vizsgálatok elvégzését kérheti, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön továbbra is HIV-negatív.

Az Apretude injekció egy hosszú hatástartamú gyógyszer

Ha abbahagyja az Apretude injekciók alkalmazását, a kabotegravir az utolsó injekció beadása után egy évig vagy még tovább is a szervezetében maradhat, **de ez a mennyiség már nem elég ahhoz, hogy megvédje Önt a megfertőződéstől.**

Fontos, hogy mindig elmenjen a megbeszélt vizitekre, hogy megkapja az Apretude injekciót. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön a preexpoziációs profilaxis abbahagyásán gondolkozik.

Az Apretude injekciók alkalmazásának abbahagyása után valószínűleg más gyógyszereket kell szednie a HIV-fertőzés kockázatának csökkentése érdekében, vagy egyéb óvintézkedéseket kell alkalmaznia a biztonságos szexuális életre vonatkozóan.

Májproblémák

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek májproblémái vannak. Szorosabb ellenőrzés lehet szükséges Önnél (lásd „Nem gyakori mellékhatások” a 4. pontban).

Gyermekek és serdülők

Az Apretude alkalmazása előtt és alatt kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Ön mentális egészségi állapotát. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a mentális egészségével kapcsolatos problémái vannak. Szorosabb ellenőrzés lehet szükséges Önnél (lásd 4. pont).

Súlyos bőrreakciók:

Az Apretude alkalmazásával kapcsolatban nagyon ritkán súlyos bőrreakciókról – Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermális nekrolízisről – számoltak be. Az Apretude alkalmazását abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni, ha az említett súlyos bőrreakciókra utaló bármilyen tünetet észlel.

➔ **Olvassa el az információkat** a betegtájékoztató 4. pontjában („Lehetséges mellékhatások”).

Allergiás reakció

Az Apretude kabotegravirt tartalmaz, ami egy integrázgátló. Az integrázgátlók – köztük a kabotegravir – súlyos allergiás reakciót okozhatnak, amelyet *túlérzékenységi reakciónak* neveznek. Fontos, hogy ismerje azokat a tüneteket, amelyekre figyelnie kell, amíg Apretude-ot kap.

➔ **Olvassa el az információkat** az „Lehetséges mellékhatások” című részben, a betegtájékoztató 4. pontjában.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, mivel ezekkel a személyekkel nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb gyógyszerek és az Apretude

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják az Apretude hatását, vagy növelhetik annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki. Az Apretude is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Az **Apretude-ot tilos** néhány olyan egyéb gyógyszerekkel együtt adni, amelyek befolyásolhatják a hatását.

(Lásd az „Ön nem kaphat Apretude-ot” című részt a 2. pontban.) Ezek közé tartoznak:

- *karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, fenobarbitál* (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek).
- *rifampicin vagy rifapentin* (bizonyos bakteriális fertőzések – például tuberkulózis – kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- **rifabutin** (bizonyos bakteriális fertőzések – például tuberkulózis – kezelésére alkalmazzák). Lehet, hogy az Apretude injekciókat gyakrabban kell kapnia.

➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha ezt gyógyszert szedi. Kezelőorvosa úgy dönthet, hogy Önnek gyakrabban kell vizsgálatra mennie.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Az Apretude alkalmazása nem ajánlott a terhesség alatt. Az Apretude terhességre gyakorolt hatása nem ismert. Beszéljen kezelőorvosával, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, ha gyermeket szeretne, vagy ha biztosan terhes. Ne hagyja abba az Apretude beadásához szükséges viziteken való részvételt anélkül, hogy ezt megbeszélte volna kezelőorvosával. Kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy az Apretude-kezelés elkezdése/folytatása milyen előnyökkel jár az Ön számára, és milyen kockázatot jelent a születendő gyermekére nézve.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Apretude összetevői bejuthatnak-e az anyatejbe, azonban a kabotegravir az utolsó Apretude injekció után akár 12 hónapig is bejuthat az anyatejbe. Ha Ön szoptat vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog, beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a szoptatás előnyeit és kockázatait Önre, illetve gyermekére nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Apretude szédülést okozhat, és más mellékhatásai is lehetnek, amelyek csökkentik az éberségét.

➔ **Ne vezessen, és ne kezeljen gépeket** mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy Önnél nincs ilyen hatás.

3. Hogyan adják be az Apretude-ot?

Ezt gyógyszert egy 600 mg-os injekcióban adják be Önnél. Az Apretude-ot orvos vagy más egészségügyi szakember fogja beadni a farizmába.

Az Apretude beadása előtt **negatív HIV-tesztet kell rendelkeznie.**

Az Apretude első és második adagját egy hónap különbséggel fogja megkapni. A második adag után 2 havonta fog kapni egy Apretude injekciót.

Az Apretude injekcióval történő kezelés megkezdése előtt Ön és kezelőorvosa dönthetnek úgy, hogy először kabotegravir-tablettákat fog szedni (úgynevezett „bevezető időszak száján át szedett gyógyszerrel”). Ez a bevezető időszak lehetővé teszi, hogy Ön és kezelőorvosa felmérje, hogy a kezelés folytatása injekciók beadásával megfelelő lesz-e.

Ha úgy döntenek, hogy tablettával kezdik a kezelést:

- Naponta egy 30 mg-os Apretude tablettát kell bevennie, körülbelül egy hónapig.
- Az első injekciót azon a napon kell megkapnia, amikor beveszi az utolsó tablettát, vagy legfeljebb 3 nappal később.
- Utána 2 havonta fog kapni egy injekciót.

Az injekciók beadásának ütemezése a 2 havonta történő kezelésnél

Mikor	Milyen gyógyszert
Első és második injekció egy hónap különbséggel	Apretude 600 mg
A harmadik injekciótól kezdve, kéthavonta	Apretude 600 mg

Ha az előírtnál több Apretude injekciót kapott

Ezt a gyógyszert orvos vagy egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért nem valószínű, hogy túl sokat kapna belőle. Ha aggódik emiatt, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha kimarad egy Apretude injekció

Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával, hogy megbeszéljenek egy új időpontot.

Nagyon fontos, hogy elmenjen minden egyes megbeszélte időpontban megkapni az injekciót, mert csak így csökkenthető a HIV-fertőzés kockázata (lásd 2. pont). Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön azon gondolkozik, hogy abbahagyja az Apretude-kezelést.

Beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy nem tudja megkapni az Apretude injekciót a szokásos időpontban. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy helyette kabotegravir-tablettát szedjen, amíg újra meg nem tudja kapni az Apretude injekciót.

Ne hagyja abba az Apretude injekciók alkalmazását kezelőorvosa erre vonatkozó javaslata nélkül.

Adassa be az Apretude injekciókat mindaddig, amíg azt kezelőorvosa javasolja. Ne hagyja abba a kezelést, hacsak kezelőorvosa ezt nem javasolja Önnek. Ha abbahagyja a kezelést és még mindig fennáll Önnél a HIV-vel való megfertőződés kockázata, kezelőorvosa az utolsó Apretude injekció beadását követő 2 hónapon belül egy másik, preexpoziációs profilaxisra alkalmas gyógyszerrel fogja a kezelését újratekinteni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba az Apretude alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyikét észleli:

- vöröses, a bőrből nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös foltok a törzsön, gyakran hólyaggal a közepükön; bőrhámlás; fekélyes sebek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy a szemekben. A súlyos bőrkiütések előtt láz és influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis). Ezek a súlyos bőrreakciók nagyon ritkák (**10 000 betegből legfeljebb 1-et** érinthetnek).

Allergiás reakciók

Az Apretude kabotegravirt tartalmaz, ami egy integrázgátló. Az integrázgátlók – köztük a kabotegravir is – súlyos allergiás reakciót okozhatnak, amelyet túlérzékenységi reakciónak neveznek.

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- bőrkiütés
- láz
- kimerültség (fáradtság)
- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (angioödéma), amely légzési nehézséget okoz
- izomfájdalom vagy ízületi fájdalom

➔ **azonnal forduljon orvoshoz!** Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy májműködési, veseműködési és vérvizsgálatokat végeztet, és azt mondhatja Önnek, hogy hagyja abba az Apretude alkalmazását.

Nagyon gyakori mellékhatások(10-ből több mint 1 kezelt személyt érinthetnek)

- fejfájás
- hasmenés

- reakciók az injekció beadásának helyén
 - nagyon gyakori: fájdalom és kellemetlen érzés (amely átmeneti járászavart is okozhat), szövetkeményedés a bőr alatt, vagy dudor (csomó a bőrön)
 - gyakori: bőrpír, viszketés, duzzanat, melegségérzés, zsibbadás (érzékiesés) vagy véraláfutás (ez lehet a bőr elszíneződése vagy vérgyülem a bőr alatt)
 - nem gyakori: gennyes tályog
- láz
- a májfunkció megváltozása (a transzaminázszintek emelkedése), amit vérvizsgálattal mutatnak ki

Gyakori mellékhatások(10-ből legfeljebb 1 kezelt személyt érinthetnek)

- depresszió
- szorongás
- kóros álmok
- álmatlanság
- szédülés
- hányinger
- hányás
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom)
- bélgázosság
- bőrkiütés
- izomfájdalom
- kimerültség, fáradtság
- általános rossz közérzet

Nem gyakori mellékhatások(100-ból legfeljebb 1 kezelt személyt érinthetnek)

- öngyilkossági kísérlet
- öngyilkossági gondolatok (különösen azoknál a személyeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális egészségi probléma)
- allergiás reakció (túlérzékenység)
- csalánkiütés
- duzzanat (angioödéma), néha az arcon vagy a szájüregben, amely nehézlégzést okoz
- álmoság
- testtömegnövekedés (hízás)
- szédélges érzése az injekció beadása közben vagy azt követően (úgynevezett vazovagális reakciók). Ez akár ájuláshoz is vezethet
- májkárosodás. Ennek jele lehet többek között a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése, étvágytalanság, viszketés, a has érzékenysége, világos színű széklet vagy szokatlanul sötét színű vizelet
- a bilirubin – a vörösvértestek bomlásterméke – szintjének emelkedése a vérben, amit vérvizsgálattal mutatnak ki.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.** Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Apretude-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszer megfelelő tárolásáról az orvos vagy az egészségügyi szakember gondoskodik.

Nem fagyasztható!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Apretude?

A készítmény hatóanyaga a kabotegravir.

600 mg kabotegravirt tartalmaz 3 ml-es injekciós üvegenként.

Egyéb összetevők:

mannit (E421)

poliszorbát 20 (E432)

makrogol (E1521)

injekcióhoz való víz

Milyen az Apretude külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A kabotegravir fehér vagy világos rózsaszínű szuszpenzió, gumidugóval, alumínium zárókupakkal és műanyag lepattintható kupakkal lezárt barna színű injekciós üvegben.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Hollandia

Gyártó

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torile

PR

43056

Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Apretude

600 mg

retard szuszpenziós
injekció

kabotegravir

Intramuscularis alkalmazásra

Használati útmutató



Áttekintés

Minden viziten egy 3 ml-es (600 mg-os) kabotegravir-injekciót kell beadni.

A kabotegravir-szuszpenzió nem igényel további hígítást vagy elkészítést.

A kabotegravir-injekció kizárólag intramuscularisan alkalmazható. A glutealis régióba kell beadni.

Megjegyzés: A ventroglutealis régió javasolt.



Tárolási információk

- A részletes tárolási előírások a csomagoláson találhatók.



Nem fagyasztható!

Az injekció előkészítéséhez szükséges

- 1 db Luer-záras fecskendő (5 ml)
- 1 db Luer-záras felszívótű vagy felszívóeszköz (a szuszpenzió felszívásához)

Az injekció beadásához szükséges

- 1 db további Luer-záras tű (használjon biztonsági injekciós tűt, ha elérhető), 23 G × 38 mm (1,5 hüvelyk)

Vegye figyelembe a kezelendő személy testalkatát, és orvosi megítélés alapján válasszon megfelelő hosszúságú injekciós tűt.

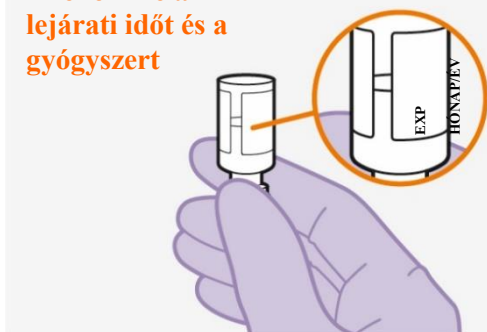
Amire még szüksége lesz:

- Nem steril kesztyű
- 2 db alkoholos törlőkendő
- 1 db gézlap
- Megfelelő gyűjtőtartály éles-hegyes hulladékok számára

Előkészítés

1. Ellenőrizze az injekciós üveget

**Ellenőrizze a
lejárati időt és a
gyógyszert**



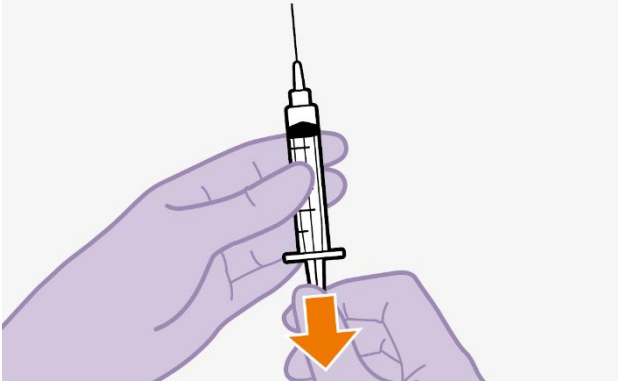
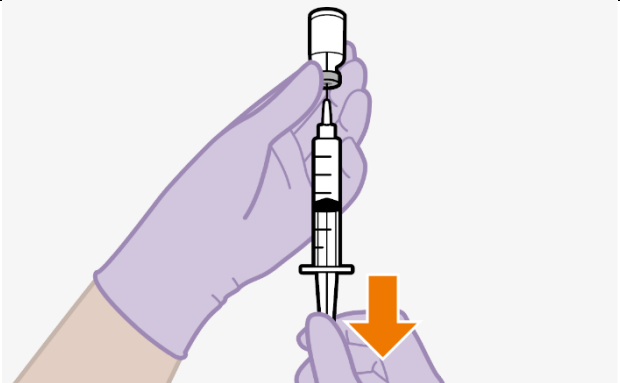
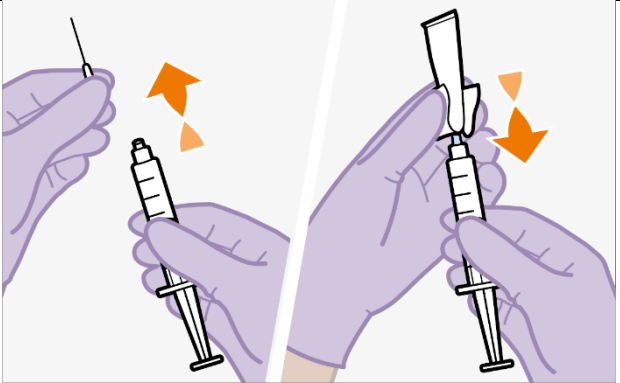
- Ellenőrizze a lejáratát időt
- Ne használja a lejáratát idő után**
- Vizsgálja meg az injekciós üveget. Ha idegen anyagot lát benne, ne használja fel a készítményt.
- Megjegyzés:** A kabotegravir-injekciót tartalmazó injekciós üveg barna színezetű üvegből készült.

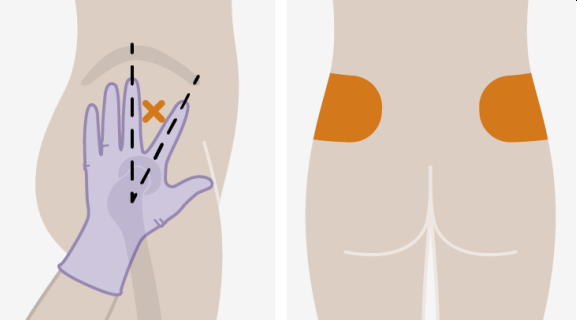
2. Rázza fel erőteljesen

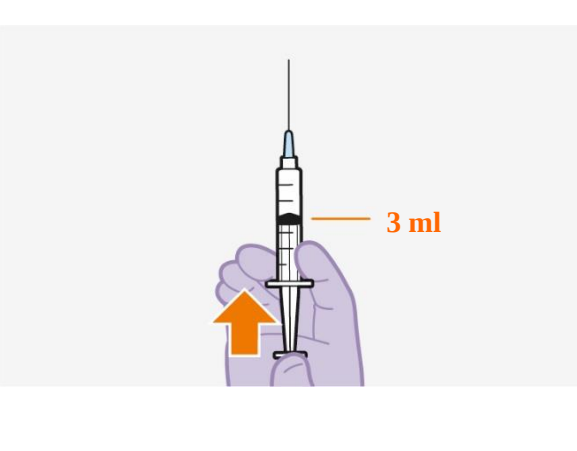
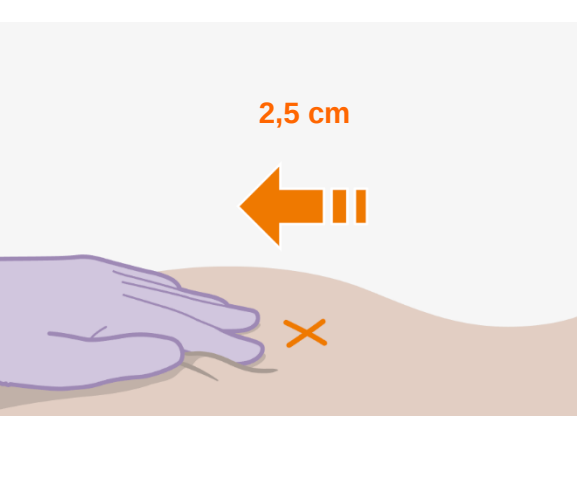
10 mp

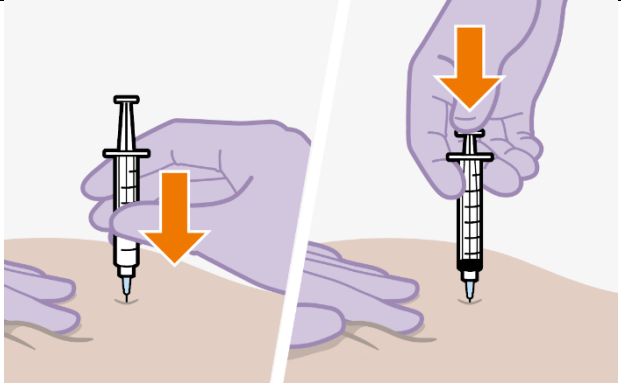
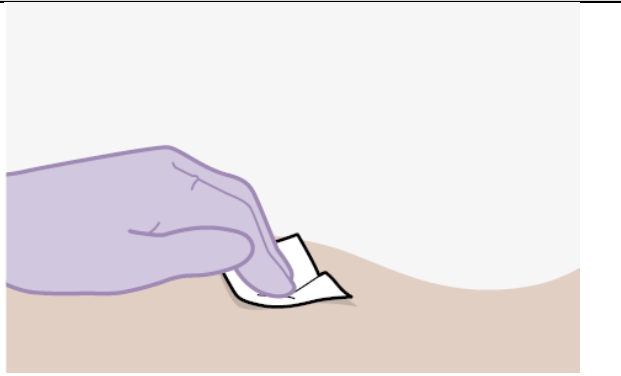


- Fogja meg szorosan az injekciós üveget, és rázza erőteljesen 10 másodpercig, ahogy az ábrán látható.
- Fordítsa meg az injekciós üveget, és ellenőrizze a reszuszpendált készítményt. A szuszpenzióknak egyeneműnek kell látszania. Ha a szuszpenzió nem egyenemű, ismét rázza fel az injekciós üveget.
- Ha kis légbuborékok láthatók, az normális jelenség.
- Vegye le az injekciós üveg kupakját.
- Törölje le a gumidugót egy alkoholos törlőkendővel.

	Ügyeljen arra, hogy a letörlés után már semmi ne érjen a gumidugóhoz.
3. Készítse elő a fecskendőt és a tűt	
	- Folytassa az injekció előkészítését a helyi irányelvek szerint. - Példa: csatlakoztassa a felszívótűt a fecskendőhöz. - Javasolt, hogy fecskendezzen be 1 ml levegőt az injekciós üvegbe, hogy felszívhassa a szükséges térfogatot.
4. Lassan szívja fel a dózist	
	Fordítsa meg a fecskendőt és az injekciós üveget, és lassan szívjon fel minél több folyadékot a fecskendőbe. A folyadék mennyisége nagyobb lehet a dózis mennyiségénél. Megjegyzés: Ellenőrizze, hogy a szuszpenzió külleme egynemű, fehér vagy világos rózsaszínű legyen.
5. Csatlakoztassa az injekciós tűt	
	- Bontsa fel a tű csomagolását részlegesen, hogy szabaddá váljon a tű foglalatja. - Tartsa a fecskendőt függőlegesen felfelé, és szorosan csavarja rá a fecskendőt az injekciós tűre. - Csatlakoztassa az injekciós tűt. - Távolítsa el a csomagolást a tűről.
Injekciózás	
6. Készítse elő az injekció beadásának helyét	

 Ventroglutealis Dorsoglutealis	Az injekciókat a glutealis régióba kell beadni. Az injekció beadásához az alábbi területek közül válasszon: • Ventroglutealis (ajánlott) • Dorsoglutealis (felső külső kvadráns) Megjegyzés: Kizárólag glutealis intramuscularis alkalmazásra. Tilos intravénásan beadni.
--	--

7. Távolítsa el a felesleges folyadékot	
	• Húzza le a tűvédő kupakot. • Tartsa a fecskendőt a tűvel felfelé. Nyomja be a dugattyút a 3 ml-es adagjelzésig, hogy eltávolítsa a felesleges folyadékot és az esetleges levegőbuborékokat. Megjegyzés: Tisztítsa meg a beadás helyét alkoholos törlőkendővel. Hagyja megszáradni a bőrt, mielőtt folytatja.
8. Feszítse meg a bőrt	
	Alkalmazza a „Z-vonal” injekciós technikát, hogy minimalizálja a gyógyszer kiszivárgását a tű beszúrásának helyén. • Húzza el a beadás tervezett helye fölött lévő bőrt, körülbelül 2,5 cm-rel arrébb húzva azt. • Tartsa ebben a pozícióban az injekciózás idejére.
9. Fecskendezze be az adagot	

	• Szúrja be a tűt teljes hosszában, vagy olyan mélyen, hogy elérje az izmot. • Még mindig megfeszítve tartva a bőrt lassan nyomja le teljesen a dugattyút. • Ellenőrizze, hogy a fecskendő teljesen kiürült-e. • Húzza ki a tűt, és azonnal engedje el a megfeszített bőrt.
10. Vizsgálja meg a beadás helyét	
	• Gyakoroljon nyomást a beadás helyére egy gézlap segítségével. • Amennyiben vérzés tapasztalható, egy kis darab kötszerrel befedhető. • Dobja ki a használt tűt, fecskendőt és injekciós üveget a helyi egészségvédelmi és biztonsági előírásoknak megfelelően. Ne masszírozza a területet.

Kérdések és válaszok	
Ha a gyógyszert hűtőszekrényben tárolták, biztonságos-e az injekciós üveget gyorsabban szobahőmérsékletűre melegíteni? Mielőtt beadná az injekciót, várjon legalább 15 percet, hogy a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedjen. A legjobb, ha magától melegszik fel az injekciós üveg szobahőmérsékletűre. A keze melegével azonban lerövidítheti a felmelegedési időt, de ügyeljen arra, hogy az injekciós üveg hőmérséklete ne haladja meg a 30 °C-ot. Ne alkalmazzon semmilyen más melegítési módszert. Mennyi ideig hagyható a gyógyszer a fecskendőben? A (szobahőmérsékletű) gyógyszert felszívás után a lehető leghamarabb be kell adni. De ha ez nem történik meg, beadás előtt a gyógyszer legfeljebb 2 órán át maradhat a fecskendőben. Ha a gyógyszer 2 óránál tovább maradt a fecskendőben, akkor a feltöltött fecskendőt és a tűt is meg kell semmisíteni. Miért kell levegőt fecskendezni az injekciós üvegbe? 1 ml levegő befecskendezése az injekciós üvegbe megkönnyíti a dózis fecskendőbe történő felszívását.	

Levegő nélkül a folyadék egy része akaratlanul visszafolyhat az injekciós üvegbe, ezért a szükségesnél kevesebb maradhat a fecskendőben.

4. Miért a ventroglutealis beadás a javasolt eljárás?

Azért a ventroglutealis – a gluteus medius izomba történő – beadás a javasolt, mert ez távol van a főbb idegektől és erektől. A dorsoglutealis – a gluteus maximus izomba történő – beadás is elfogadható, ha az egészségügyi szakember ezt részesíti előnyben. Az injekciót semmilyen egyéb helyre nem szabad beadni.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Apretude 30 mg filmtabletta kabotegravir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Apretude és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Apretude szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Apretude-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Apretude-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Apretude és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Apretude hatóanyaga a kabotegravir. A kabotegravir a retrovírusok által okozott fertőzések kezelésére szolgáló (antiretrovirális) gyógyszerek integrázgátlóknak (INI_knek) nevezett csoportjába tartozik.

Az Apretude a HIV-1-gyel való fertőződés megelőzésére szolgál olyan felnőtteknél és legalább 35 kg testtömegű, legalább 12 éves gyermekeknél és serdülőknél, akiknél megnövekedett a fertőződés kockázata. Ezt **preexpozíciós profilaxisnak**, rövidítve **PrEP-nek** nevezik (lásd 2. pont). A gyógyszert a biztonságos szexuális együttlét szabályainak betartásával (például óvszerhasználat) együtt kell alkalmazni.

Kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy szedjen Apretude tablettát, mielőtt megkapná az első Apretude injekciót (úgynevezett *bevezető időszak szájon át szedett gyógyszerrel*, lásd 3. pont).

Ha Ön Apretude injekciókat kap rendszeresen, de valamilyen okból nem tudja megkapni az aktuális injekciót, kezelőorvosa ebben az esetben is javasolhatja, hogy a kimaradt injekció helyett Apretude tablettát szedjen, amíg meg nem kapja a következő injekciót (lásd 3. pont).

2. Tudnivalók az Apretude szedése előtt

Ne szedje az Apretude-ot:

- ha korábban bármikor kialakult Önnél súlyos bőrkiütés, bőrhámlás, felhólyagosodás és/vagy fekélyes sebek jelentek meg a szájában.

- ha **allergiás** (*túlérzékeny*) a kabotegravirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön **HIV-pozitív**, vagy pedig nem tudja, hogy HIV-pozitív-e. Az Apretude csak azelőtt tud segíteni Önnél csökkenteni a HIV-fertőzés kockázatát, mielőtt megkapta a fertőzést. Az Apretude alkalmazása előtt **Önnél HIV-tesztet kell végezni**, annak megerősítésére, hogy biztosan HIV-negatív.
- ha az **alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi**:
 - *karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, fenobarbitál* (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek).
 - *rifampicin vagy rifapentin* (bizonyos bakteriális fertőzések – például tuberkulózis – kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Ezek a gyógyszerek csökkentik az Apretude mennyiségét a vérben és ezzel gyengítik az Apretude hatásosságát.

➔ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek valamelyike érvényes Önre, vagy nem biztos ebben, **forduljon kezelőorvosához.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Apretude szedése önmagában nem feltétlenül előzi meg a HIV-fertőzést.

A HIV-fertőzés egy HIV-pozitív személlyel való szexuális kapcsolat vagy fertőzött vér átvitele útján terjed. Habár az Apretude csökkenti a megfertőződés kockázatát, a gyógyszer szedése mellett is elkaphatja a HIV-fertőzést.

A HIV-fertőzés kockázatának további csökkentése érdekében egyéb óvintézkedéseket is meg kell tenni:

- **Végeztessen vizsgálatokat** más nemi úton terjedő betegségekre, amikor kezelőorvosa ezt mondja Önnek. Ezek mellett a fertőzések mellett könnyebben kaphat HIV-fertőzést.
- **Használjon gumióvszert**, amikor orális vagy vaginális/anális behatolással járó szexuális kapcsolatot létesít.
- Ne használjon másokkal közös injekciós tűt és ne használja többször a tűket vagy az egyéb injekció vagy kábítószer beadásához használt eszközöket.
- Ne használjon másokkal közösen olyan személyes tárgyakat, amelyek vérrrel vagy testnedvekkel érintkezhetnek (például borotvát vagy fogkefét).

Beszélje meg kezelőorvosával a HIV-fertőzés kockázatának további csökkentése érdekében szükséges egyéb óvintézkedéseket.

Csökkentse a HIV-vírussal való megfertőződés kockázatát:

Ha Ön megfertőződik a HIV-vírussal, fennáll a gyógyszerrel szembeni ellenállóképesség (rezisztencia) kialakulásának kockázata. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer nem akadályozza meg a HIV-fertőzést. E kockázat minimálisra csökkentése és a HIV-fertőzés megelőzése érdekében fontos, hogy:

- **az Apretude tablettát minden nap szednie kell** a kockázat csökkentése érdekében, nem csak olyankor, amikor úgy gondolja, hogy HIV-fertőzés veszélyének volt kitéve. Ne hagyja ki az Apretude egyetlen adagját se, és ne hagyja abba a szedését. Adagok kihagyása növelheti a HIV-vírussal való megfertőződés kockázatát.
- **végeztesse HIV-tesztet**, amikor kezelőorvosa ezt mondja Önnek. Az Apretude szedése alatt rendszeresen teszteltetnie kell magát, hogy megbizonyosodjon arról, hogy továbbra is HIV-1-negatív.
- **azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha azt gyanítja, hogy megfertőződött HIV-vírussal (influenzához hasonló betegsége jelentkezhet). Kezelőorvosa további vizsgálatok elvégzését kérheti, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön továbbra is HIV-negatív.

Májproblémák

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek májproblémái vannak. Szorosabb ellenőrzés lehet szükséges Önnél (lásd „Nem gyakori mellékhatások” a 4. pontban).

Gyermekek és serdülők

Az Apretude alkalmazása előtt és alatt kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Ön mentális egészségi állapotát. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a mentális egészségével kapcsolatos problémái vannak. Szorosabb ellenőrzés lehet szükséges Önnél (lásd 4. pont).

Súlyos bőrreakciók:

Az Apretude alkalmazásával kapcsolatban nagyon ritkán súlyos bőrreakciókról – Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermális nekrolízisről – számoltak be. Az Apretude alkalmazását abba kell hagyni és azonnal orvoshoz kell fordulni, ha az említett súlyos bőrreakciókra utaló bármilyen tünetet észlel.

➔ **Olvassa el az információkat** a betegtájékoztató 4. pontjában („Lehetséges mellékhatások”).

Allergiás reakció

Az Apretude kabotegravirt tartalmaz, ami egy integrázgátló. Az integrázgátlók – köztük a kabotegravir – súlyos allergiás reakciót okozhatnak, amelyet *túlérzékenységi reakciónak* neveznek. Fontos, hogy ismerje azokat a tüneteket, amelyekre figyelnie kell, amíg Apretude-ot kap.

➔ **Olvassa el az információkat** az „Lehetséges mellékhatások” című részben, a betegtájékoztató 4. pontjában.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, mivel ezekkel a személyekkel nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb gyógyszerek és az Apretude

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják az Apretude hatását, vagy növelhetik annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki. Az Apretude is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Az **Apretude-ot tilos** néhány olyan egyéb gyógyszerekkel együtt adni, amelyek befolyásolhatják a hatását.

(Lásd az „Ne szedje az Apretude-ot című részt a 2. pontban.) Ezek közé tartoznak:

- *karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, fenobarbitál* (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek).
- *rifampicin vagy rifapentin* (bizonyos bakteriális fertőzések – például tuberkulózis – kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- **savlekötők** (emésztési zavarok és gyomorégés kezelésére). A savlekötők megakadályozhatják, hogy az Apretude tabletták felszívódjanak a szervezetébe. **Ne vegyen be ilyen gyógyszert** az Apretude bevétele előtti 2 órában és a bevitelét követően legalább 4 órán át.

➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha ezt gyógyszert szedi. Kezelőorvosa úgy dönthet, hogy Önnek gyakrabban kell vizsgálatra mennie.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Az Apretude alkalmazása nem ajánlott a terhesség alatt. Az Apretude terhességre gyakorolt hatása nem ismert. Beszéljen kezelőorvosával, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, ha gyermeket szeretne, vagy ha biztosan terhes. Kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy az Apretude-kezelés elkezdése/folytatása milyen előnyökkel jár az Ön számára, és milyen kockázatot jelent a születendő gyermekére nézve.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Apretude összetevői bejuthatnak-e az anyatejbe.

Ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog, beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a szoptatás előnyeit és kockázatait Önre, illetve gyermekére nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Apretude szédülést okozhat, és más mellékhatásai is lehetnek, amelyek csökkentik az éberségét.

➔ **Ne vezessen, és ne kezeljen gépeket** mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy Önnél nincs ilyen hatás.

Az Apretude laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Apretude nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Apretude-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Apretude szedése előtt **negatív HIV-teszttel kell rendelkeznie.**

Amikor megkezdénék Önnél az Apretude injekciókat, Ön és kezelőorvosa dönthetnek úgy, hogy kabotegravir-tablettával kezdik meg a kezelést; ennek elnevezése *bevezető időszak szájon át szedett gyógyszerrel*.

Ez lehetővé teszi, hogy kezelőorvosa felmérje, hogy a kezelés folytatása injekciók beadásával megfelelő lesz-e.

Ha úgy döntenek, hogy tablettával kezdik a kezelést (vagyis szájon át szedett gyógyszerrel végzett bevezető időszakot alkalmaznak):

- Naponta egyszer egy 30 mg-os Apretude tablettát kell bevennie, körülbelül egy hónapig.
- **Egy hónapi tablettaszedés után** az első injekciót azon a napon kell megkapnia, amikor beveszi az utolsó tablettát, vagy legfeljebb 3 nappal később.
- Utána 2 havonta fog kapni egy-egy injekciót.

A szájon át szedett gyógyszerrel végzett bevezető kezelés ütemterve

Mikor	Milyen gyógyszer
1. hónap	Naponta egy 30 mg-os Apretude tablettát
2. és 3. hónap	Havonta egy 600 mg-os Apretude injekció

5. hónaptól	Kéthavonta egy 600 mg-os Apretude injekció
-------------	--

Ha valamilyen okból nem tudja megkapni az aktuális Apretude injekciót, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy a kimaradt injekció helyett Apretude tablettát szedjen, amíg meg nem kapja a következő injekciót.

Hogyan kell szedni a tablettákat?

Az Apretude tablettát egy kevés vízzel kell lenyelni. A tablettát beveheti akár étkezéskor, akár étkezéstől függetlenül.

Ne vegyen be savlekötőt (emésztési problémák és gyomorégés kezelésére alkalmazott gyógyszert) az Apretude tablettá bevétele előtti 2 órában és legalább 4 órán át az Apretude bevitelét követően, ugyanis a savlekötő gyógyszer megakadályozhatja az Apretude tablettá felszívódását, így ronthatja annak hatását.

Ha az előírtnál több Apretude tablettát vett be

Ha túl sok Apretude tablettát vett be, **forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez**, és megfelelő kezelést fog kapni. Ha lehetséges, mutassa meg nekik az Apretude tablettá tartályát.

Ha elfelejtette bevenni az Apretude-ot

Ha az Apretude szokásos bevételi időpontjától számított 12 órán belül eszébe jut, hogy elfelejtette bevenni, akkor a kihagyott tablettát a lehető leghamarabb vegye be. Ha azonban már több mint 12 óra eltelt a szokásos bevételi időpont óta, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot, és a következő adagot vegye be a szokásos időpontban.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha Ön az Apretude bevétele után 4 órán belül hányt, vegyen be még egy tablettát. Ha viszont az Apretude bevétele után több mint 4 órával hányt, akkor a soron következő adag előtt ne vegyen be másik tablettát.

Ne hagyja abba az Apretude szedését kezelőorvosa erre vonatkozó javaslata nélkül

Szedje az Apretude-ot mindaddig, amíg kezelőorvosa javasolja. Ne hagyja abba a kezelést, hacsak kezelőorvosa ezt nem javasolja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba az Apretude alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyikét észleli:

- vöröses, a bőrből nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös foltok a törzsön, gyakran hólyaggal a közepükön; bőrhámlás; fekélyes sebek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy a szemekben. A súlyos bőrkiütések előtt láz és influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis). Ezek a súlyos bőrreakciók nagyon ritkák (**10 000 betegből legfeljebb 1-et** érinthetnek).

Allergiás reakciók

Az Apretude kabotegravirt tartalmaz, ami egy integrázgátló. Az integrázgátlók – köztük a kabotegravir is – súlyos allergiás reakciót okozhatnak, amelyet túlérzékenységi reakciónak neveznek.

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- bőrkiütés
- láz
- kimerültség (fáradtság)
- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (angioödéma), amely légzési nehézséget okoz
- izomfájdalom vagy ízületi fájdalom

➔ **azonnal forduljon orvoshoz!** Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy májműködési, veseműködési és vérvizsgálatokat végeztet, és azt mondhatja Önnek, hogy hagyja abba az Apretude alkalmazását.

Nagyon gyakori mellékhatások(10-ből több mint 1 kezelt személyt érinthetnek)

- fejfájás
- hasmenés
- láz
- a májfunkció romlása (a transzaminázszintek emelkedése), amit vérvétellel mutatnak ki

Gyakori mellékhatások(10-ből legfeljebb 1 kezelt személyt érinthetnek)

- depresszió
- szorongás
- kóros álmok
- álmatlanság
- szédülés
- hányinger
- hányás
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom)
- bélgázosság
- bőrkiütés
- izomfájdalom
- kimerültség, fáradtság
- általános rossz közérzet

Nem gyakori mellékhatások(100-ból legfeljebb 1 kezelt személyt érinthetnek)

- öngyilkossági kísérlet
- öngyilkossági gondolatok (különösen azoknál a személyeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális egészségi probléma)
- allergiás reakció (túlérzékenység)
- csalánkiütés
- duzzanat (angioödéma), néha az arcon vagy a szájüregben, amely nehézlégzést okoz
- álmoság
- testtömegnövekedés (hízás)
- májkárosodás. Ennek jele lehet többek között a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése, étvágytalanság, viszketés, a has érzékenysége, világos színű széklet vagy szokatlanul sötét színű vizelet
- a bilirubin – a vörösvértestek bomlásterméke – szintjének emelkedése a vérben, amit vérvizsgálattal mutatnak ki.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.** Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Apretude-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Apretude?

A készítmény hatóanyaga a kabotegravir. 30 mg kabotegravirt tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

Tablettamag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz (E460)
hipromellóz (E464)
karbiximetilkeményítő-nátrium
magnézium-sztearát

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
makrogol (E1521)

Milyen az Apretude külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Apretude filmtabletta fehér, ovális alakú filmtabletta, egyik oldalán „SV CTV” mélynyomású jelzéssel.

A filmtabletták gyermekbiztos zárókupakkal lezárt tartályban vannak.

30 filmtablettát tartalmaz tartályonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.