

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apretude 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 3 ml flakone yra 600 mg kabotegraviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

Nuo baltos iki šviesiai rožinės spalvos suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Apretude skirtas vartoti profilaktiškai prieš ekspoziciją (PPrE) kartu su saugių lytinių santykių praktika, siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija lytiniu keliu riziką didelės rizikos grupės suaugusiesiems ir ne mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Apretude turi skirti sveikatos priežiūros specialistas, turintis ŽIV PPrE patirties.

Kiekvieną injekciją turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

Prieš pradėdant vartoti kabotegravirą ir prieš kiekvieną vėlesnę kabotegraviro injekciją, turi būti atliktas testas ŽIV-1 nustatyti (žr. 4.3 skyrių). Turi būti neigiami abu testai: kombinuotasis antigeno / antikūnų testas ir ŽIV RNR pagrįstas testas. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams rekomenduojama atlikti abu testus, net jei ŽIV RNR pagrįsto testo atsakymas bus gautas jau po kabotegraviro injekcijos. Jei nėra galimybės atlikti kombinuotą testavimo strategiją, apimančią abu testus, testavimas turėtų būti vykdomas pagal vietines rekomendacijas.

Prieš pradėdant vartoti Apretude, reikia atidžiai atrinkti asmenis, kurie sutinka laikytis reikiamo dozavimo plano, ir jiems paaiškinti atvykimo į suplanuotus apsilankymus susileisti dozę svarbą, mažinant užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija riziką.

Sveikatos priežiūros specialistas ir asmuo gali nuspręsti pradėti įvadinę profilaktiką per burną kabotegraviro tabletėmis toleravimui įvertinti prieš pradėdant leisti Apretude injekcijas arba galima iš karto pradėti leisti Apretude injekcijas (dozavimo rekomendacijas žr. 1 ir 2 lentelėse).

Dozavimas

Įvadinė profilaktika per burną

Informaciją apie įvadinę profilaktiką per burną žr. per burną vartojamų Apretude tablečių PCS.

Injekcija

Pradinės injekcijos

Rekomenduojama pradinė dozė yra viena 600 mg injekcija į raumenis. Jei skiriama įvadinė profilaktika per burną, pirmąją injekciją reikia planuoti suleisti paskutinę įvadinės profilaktikos per burną dieną arba per 3 paras po paskutiniosios tabletės suvartojimo.

Praėjus vienam mėnesiui, reikia suleisti antrąją 600 mg injekciją į raumenis. Antrąją 600 mg pradinę injekciją galima suleisti likus ne daugiau kaip 7 paroms iki numatytos dozės suleidimo dienos arba per 7 paras po šios datos.

Kartotinės injekcijos – kas 2 mėnesius

Po antrosios pradinės injekcijos suaugusiems rekomenduojama leisti kartotines injekcijas, suleidžiant po vieną 600 mg dozės injekciją į raumenis kas 2 mėnesius. Injekcijas galima suleisti likus ne daugiau kaip 7 paroms iki numatytos injekcijos dienos arba per 7 paras po šios datos.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės suleidimo į raumenis planas

	Pradinės injekcijos (su vieno mėnesio pertrauka tarp dozių)	Kartotinės injekcijos (kas du mėnesius)
Vaistinis preparatas	Jeigu iš karto pradedamos leisti injekcijos: 1-ąją ir 2-ąją mėnesiais <u>arba</u> po įvadinės profilaktikos per burną: 2-ąją ir 3-ąją mėnesiais	Praėjus dviem mėnesiams po paskutinės pradinės injekcijos ir vėliau kas 2 mėnesius
Kabotegraviras	600 mg	600 mg

Praleistos dozės

Suplanuotą apsilankymą injekcijai suleisti praleidusių asmenų būklę reikia įvertinti pakartotinai, siekiant įsitikinti, jog tinka atnaujinti PPrE.

Jei neįmanoma išvengti ilgesnio kaip 7 parų po numatytos injekcijos datos vėlavimo, tai dozė bus praleista, todėl galima skirti vartoti 30 mg kabotegraviro tabletes vieną kartą per parą ne ilgesnį kaip dviejų mėnesių laikotarpį vietoj vieno suplanuoto apsilankymo injekcijai suleisti. Pirmąją geriamojo kabotegraviro (arba kitokio vaistinio preparato PPrE per burną) dozę reikia išgerti, praėjus maždaug dviem mėnesiams (+/- 7 paros) po paskutiniosios kabotegraviro injekcijos. Jei PPrE per burną trunka ilgiau nei du mėnesius, vietoj geriamojo kabotegraviro rekomenduojama skirti kitoki PPrE planą.

Injekcinės dozės suleidimą reikia atnaujinti tą pačią dieną, kai baigiamos gerti kabotegraviro dozės per burną, arba per 3 paras po jos, o vėliau vartoti taip, kaip rekomenduojama 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozių suleidimo rekomendacijos po injekcijos praleidimo arba po kabotegraviro vartojimo per burną (PPrE), kuris buvo skirtas injekcijai pakeisti

Praleistos dozės	
Laikas, praėjęs po paskutiniosios injekcijos	Rekomendacija
Jei buvo praleista antroji injekcija, o po pirmosios yra praėję:	
≤ 2 mėnesiai	Kiek įmanoma greičiau suleisti vieną 600 mg injekciją ir toliau laikytis dozavimo suleidžiant dozės injekciją kas 2 mėnesius plano.
> 2 mėnesiai	Atnaujinti profilaktiką suleidžiant vieną 600 mg pradinę injekciją, o po vieno mėnesio suleisti antrąją 600 mg pradinę injekciją. Vėliau laikytis dozavimo suleidžiant injekciją kas du mėnesius plano.
Praleidus trečiąją arba vėlesnę injekciją, kai po ankstesnės injekcijos praėjo:	
≤ 3 mėnesiai	Kiek įmanoma greičiau suleisti vieną 600 mg injekciją ir toliau laikytis dozavimo suleidžiant injekciją kas 2 mėnesius plano.
> 3 mėnesiai	Atnaujinti profilaktiką suleidžiant vieną 600 mg pradinę injekciją, o po vieno mėnesio suleisti antrąją 600 mg pradinę injekciją. Vėliau laikytis dozavimo suleidžiant injekciją kas du mėnesius plano.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Senyviems asmenims dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie kabotegraviro vartojimą 65 metų ir vyresniems asmenims yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems pasireiškia nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasės pagal Child-Pugh), dozės koreguoti nereikia. Kabotegraviro tyrimų su asmenimis, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh), neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Skiriant asmeniui, kuriam yra diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kabotegravirą vartoti reikia atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems pasireiškia nesunkus (kreatinino klirensas nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) ar sunkus (kreatinino klirensas nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min. ir neatliekamos dializės (žr. 5.2 skyrių)) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Kabotegraviro tyrimų su pacientais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga, kuriems skiriama pakeičiamoji inkstų terapija, neatlikta. Daugiau kaip 99 % kabotegraviro prisijungia prie baltymų, todėl nesitikima, kad dializė pakeistų kabotegraviro ekspoziciją. Skiriant asmeniui, kuriam taikoma pakeičiamoji inkstų terapija, kabotegravirą vartoti reikia atsargiai.

Vaikų populiacija

Kabotegraviro saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 35 kg, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į raumenis. Injekcijas reikia suleisti į vidurinę sėdmens raumenį (lot. *m. gluteus medius*) (ši sritis yra rekomenduojama, nes yra toliau nuo pagrindinių nervų ir kraujagyslių) arba didįjį sėdmens raumenį (lot. *m. gluteus maximus*).

Reikia leisti atsargiai, kad būtų išvengta atsitiktinio suleidimo į kraujagyslę.

Įtraukus suspensiją į švirkštą, injekciją reikia suleisti kiek įmanoma greičiau, tačiau suspensiją galima laikyti švirkšte iki 2 valandų. Jei vaistinis preparatas švirkšte buvo laikytas ilgiau nei 2 valandas, užpildytas švirkštas ir adata turi būti išmesti.

Skirdami Apretude injekciją, sveikatos priežiūros specialistai turi atsižvelgti į asmens kūno masės indeksą (KMI) ir įsitikinti, kad adata yra pakankamo ilgio, jog pasiektų sėdmenų raumenį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Asmenys, kurių ŽIV-1 būklė nėra žinoma arba ŽIV-1 testas yra teigiamas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojimas kartu su rifampicinu, rifapentinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu ar fenobarbitaliu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji ŽIV-1 infekcijos prevencijos strategija

Apretude gali ne visada veiksmingai apsaugoti nuo ŽIV-1 infekcijos (žr. 5.1 skyrių). Per keletą valandų nuo įvadinės profilaktikos per burną pradžios yra pasiekiamos su reikšmingu antivirusiniu aktyvumu susijusios kabotegraviro koncentracijos (daugiau kaip 4 kartus didesnės už atsižvelgiant į baltymą pakoreguotą slopinamąją koncentraciją [angl. *Protein Adjusted-Inhibitory Concentration, PA-IC90*], žr. 5.2 skyrių) ir jos išsilaikė 7 paras po pirmosios injekcijos (be įvadinės profilaktikos per burną). Tikslus laikas nuo ŽIV-1 PPrE Apretude pradžios, per kurį pasiekama didžiausia apsauga nuo ŽIV-1 infekcijos, nežinomas.

Apretude turi būti skiriamas PPrE kaip dalis bendrosios ŽIV-1 infekcijos prevencijos strategijos, įskaitant kitų ŽIV-1 prevencijos priemonių naudojimą (pvz.: informacija apie ŽIV-1 būklę, reguliarius testavimus dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų, prezervatyvų naudojimas).

Apretude turėtų būti skiriamas tik siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 riziką asmenims, kurių ŽIV testas yra neigiamas (žr. 4.3 skyrių). Prieš leidžiant kiekvieną kitą Apretude injekciją, reikia pakartotinai patvirtinti, kad asmenys nėra užsikrėtę ŽIV. Turi būti neigiami abu testai: kombinuotasis antigeno / antikūnų testas ir ŽIV RNR pagrįstas testas. Vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams rekomenduojama atlikti abu testus, net jei ŽIV RNR pagrįsto testo atsakymas bus gautas jau po kabotegraviro injekcijos. Jei nėra galimybės vykdyti kombinuotą testavimo strategiją, apimančią abu testus, testavimas vartojant Apretude turėtų būti vykdomas pagal vietines rekomendacijas.

Jei pasireiškia ūminę virusinę infekciją atitinkantys klinikiniai simptomai ir įtariama nesena (< 1 mėn.) ŽIV-1 ekspozicija, ŽIV-1 būklę reikia nustatyti dar kartą.

Galimo atsparumo rizika

Galimas atsparumo kabotegravirui atsiradimo pavojus, jei asmuo užsikrėtė ŽIV-1 prieš vartojant Apretude, Apretude vartojimo metu arba po Apretude vartojimo nutraukimo (žr. skyrelį „Ilgai trunkantis Apretude injekcijos poveikis“). Siekiant sumažinti šią riziką, būtina patvirtinti ŽIV-1 neigiamą būklę kiekvieną kartą leidžiant kitą Apretude injekciją. Turi būti neigiami abu testai: kombinuotasis antigeno / antikūnų testas ir ŽIV RNR pagrįstas testas. Vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams rekomenduojama atlikti abu testus, net jei ŽIV RNR pagrįsto testo atsakymas bus gautas jau po kabotegraviro injekcijos. Jei nėra galimybės vykdyti kombinuotą testavimo strategiją, apimančią abu testus, testavimas turėtų būti vykdomas pagal vietines rekomendacijas. Asmenims, kuriems diagnozuojamas ŽIV-1, reikia nedelsiant pradėti antiretrovirusinę terapiją (ART).

Vien tik Apretude vartojimas nėra visavertis ŽIV-1 gydymo planas, o kai kuriems vien tik Apretude vartojusiems asmenims, kuriems nebuvo aptikta ŽIV-1 infekcijos, atsirado ŽIV-1 atsparumo gydymui mutacijų.

Gydytojo nurodymų laikymosi svarba

Siekiant sumažinti ŽIV-1 infekcijos ir galimo atsparumo atsiradimo riziką, asmenys turėtų būti periodiškai konsultuojami, kad griežtai laikytųsi rekomenduojamo įvadinės profilaktikos per burną ir dozės sulėidimo plano.

Apretude injekcijos ilgalaikis poveikis

Liekamosios kabotegraviro koncentracijos sisteminėje kraujotakoje gali išlikti ilgą laiką (iki 12 mėnesių ar ilgiau), todėl nutraukiant vaistinio preparato vartojimą, reikia atsižvelgti į Apretude injekcijos pailginto atpalaidavimo savybes ir skirti kitokias, ne ilgalaikio veikimo PPrE formas tol, kol yra rizika užsikrėsti ŽIV arba bet kuriuo metu, kai kyla tokia rizika, keletą mėnesių po Apretude vartojimo nutraukimo (žr. 5.2 skyrių).

Sveikatos priežiūros specialistai turi aptarti su asmenimis Apretude vartojimo vaisingame amžiuje arba vartojimo nėštumo metu naudos ir rizikos santykį (žr. 4.6 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Gauta labai retų pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono [Stevens-Johnson] sindromą [SJS] bei toksinę epidermio nekrolizę [TEN]), susijusias su kabotegraviro vartojimu, kurios gali kelti pavojų gyvybei ar būti mirtinos.

Skiriant vaistinį preparatą, pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsiranda odos reakcijų. Atsiradus šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti kabotegraviro vartojimą ir apsvarstyti alternatyvią PPrE formą (jeigu reikia). Jei pacientui vartojant kabotegravirą pasireiškė pavojinga reakcija (pvz., SJS arba TEN), šiam pacientui daugiau niekada nebus galima vėl vartoti kabotegraviro.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie su integrazės inhibitorių, įskaitant kabotegravirą, vartojimu susijusias padidėjusio jautrumo reakcijas. Tokioms reakcijoms yra būdingas išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų pažeidimą. Atsiradus padidėjusio jautrumo požymių ar simptomų (įskaitant, bet neapsiribojant sunkiu išbėrimu ar su karščiavimu susijusiu išbėrimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslelėmis, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, hepatitu, eozinofilija ar angioneurozine edema), Apretude ir kitų įtartinų vaistinių preparatų vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą, ir pradėti atitinkamą gydymą (žr. 4.2 skyriuje skyrelį „Apretude injekcijos ilgalaikis poveikis“ ir 4.8 skyrių).

Hepatotoksiškumas

Buvo pranešta apie nedideliam skaičiui kabotegravirą vartojančių asmenų, kuriems prieš pradedant vartojimą buvo diagnozuota arba neišaiškinta kepenų liga, pasireiškusi toksinį poveikį kepenims (žr. 4.8 skyrių). Įvadinė profilaktika kabotegraviru per burną buvo tirta klinikinių tyrimų metu, siekiant padėti nustatyti asmenis, kuriems gali kilti hepatotoksiškumo rizika.

Rekomenduojama klinikinė ir laboratorinė stebėseną ir, patvirtinus toksinį poveikį kepenims, būtina nutraukti Apretude vartojimą ir gydyti, atsižvelgiant į klinikines indikacijas (žr. skyrelį „Apretude injekcijos ilgalaikis poveikis“).

Paaugliai

Buvo pranešta, kad vartojant kabotegravirą, kilo minčių apie savižudybę ir buvo bandymų nusižudyti, ypač tiems, kurie prieš pradėdant vartojimą, jau sirgo psichikos liga (žr. 4.8 skyrių). Nors klinikiniai tyrimai nerodo, kad paaugliams psichikos ligos pasireikštų dažniau, palyginti su suaugusiais tiriamaisiais, atsižvelgiant į paauglių populiacijos pažeidžiamumą, prieš paaugliams skiriant Apretudę ir periodiškai Apretudę vartojimo metu, paauglius reikia konsultuoti ir gydyti, atsižvelgiant į kliniškes indikacijas.

Sąveika su vaistiniais preparatais

Būtinai atsargumas Apretudę injekciją skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali mažinti vaistinio preparato ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis kabotegraviro farmakokinetikai

Daugiausiai kabotegraviro metabolizuojama veikiant uridindifosfatgliukuronoziltransferazei (UGT) 1A1 ir mažesniu mastu – veikiant UGT1A9. Numatoma, kad stipriai UGT1A1 ar UGT1A9 sužadinantys vaistiniai preparatai mažins kabotegraviro koncentracijas plazmoje ir dėl to gali būti nepakankamas jo veiksmingumas (žr. 4.3 skyrių ir toliau esančią 3 lentelę). Išgerto kabotegraviro vidutiniai ploto po koncentracijų plazmoje laiko atžvilgiu kreivė (angl. *area under the plasma drug concentration-time curve*, *AUC*), didžiausios koncentracijos (C_{max}) ir koncentracijos vartojimo intervalo pabaigoje (C_{tau}) rodmenys asmenų, kurių organizme UGT1A1 veikiamas metabolizmas yra silpnas ir atitinka didžiausią klinikinį UGT1A1 slopinimą, organizme buvo iki 1,5 karto didesni. Rekomenduojama nekeisti kartu su UGT1A1 inhibitoriais vartojamo Apretudę dozės.

Kabotegraviras yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the breast cancer resistance protein*, *BCRP*) substratas, visgi daug jo prasiskverbia per membranas, todėl nesitikiama, kad pakistų kartu su P-gp ar *BCRP* inhibitoriais vartojamo vaistinio preparato absorbcija.

Kabotegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Kabotegraviras neveikė midazolamo (prototipinis citochromo P450 (CYP) 3A4 substratas) farmakokinetikos *in vivo*. Kabotegraviras nesužadino CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 *in vitro*.

Kabotegraviras slopino organinių anijonų pernašos baltymus (angl. *the organic anion transporter*, *OAT*) *OAT1* ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) ir *OAT3* ($IC_{50} = 0,41 \mu M$) *in vitro*. Todėl skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra *OAT1/3* substratai ir kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., metotreksatu), patartina būti atsargiems.

Remiantis *in vitro* ir klinikinės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų duomenimis, nesitikiama, kad kabotegraviras keistų kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų, įskaitant, proteazės inhibitorių, nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, integrazės inhibitorių, patekimo į ląstelę inhibitorių ar ibalizumabo, koncentracijas.

Kabotegraviro injekcijos sąveikos su vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. 3 lentelėje pateikti duomenys apie sąveiką su vaistiniais preparatais buvo gauti per burną vartojamo kabotegraviro tyrimų metu (padidėjimas nurodytas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nėra – „↔“, plotas po koncentracijų plazmoje laiko atžvilgiu kreivė – „*AUC*“, didžiausia išmatuota koncentracija – „ C_{max} “, koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje – „ C_t “).

3 lentelė. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
<i>ŽIV-1 antivirusiniai vaistiniai preparatai</i>		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius: etravirinas	Kabotegraviro ↔ $AUC \uparrow 1 \%$ $C_{max} \uparrow 4 \%$ $C_t \leftrightarrow 0 \%$	Etravirinas nesukėlė reikšmingo kabotegraviro koncentracijos plazmoje pokyčio. Pradedant injekcijas po etravirino vartojimo, Apretude dozės keisti nereikia.
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius: rilpivirinas	Kabotegraviro ↔ $AUC \uparrow 12 \%$ $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C_t \uparrow 14 \%$ Rilpivirino ↔ $AUC \downarrow 1 \%$ $C_{max} \downarrow 4 \%$ $C_t \downarrow 8 \%$	Rilpivirinas nesukėlė reikšmingo kabotegraviro koncentracijos plazmoje pokyčio ir <i>vice versa</i> . Vartojant kartu, Apretude ar rilpivirino dozės keisti nereikia.
<i>Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai</i>		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenitoinas Fenobarbitalis	Kabotegraviro ↓	Metabolizmą sužadinantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai sumažinti kabotegraviro koncentracijas plazmoje. Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai</i>		
Rifampicinas	Kabotegraviro ↓ $AUC \downarrow 59 \%$ $C_{max} \downarrow 6 \%$	Rifampicinas reikšmingai sumažina kabotegraviro koncentraciją plazmoje, o tai, tikėtina, gali mažinti gydymą poveikį. Kartu su rifampicinu vartojamo Apretude dozavimo rekomendacijos nenustatytos ir todėl Apretude vartojimas kartu su rifampicinu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	Kabotegraviro ↓	Rifapentinas gali reikšmingai sumažinti kabotegraviro koncentracijas plazmoje. Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas	Kabotegraviro ↓ $AUC \downarrow 21 \%$ $C_{max} \downarrow 17 \%$ $C_t \downarrow 26 \%$	Kai gydymas rifabutinu pradedamas prieš vartojant arba kartu su pirmąja pradine kabotegraviro injekcija, rekomenduojamas kabotegraviro dozavimo planas yra: viena 600 mg pradine injekcija, praėjus 2 savaitėms – antra 600 mg pradine injekcija ir vėliau – kas mėnesį, kol vartojamas rifabutinas. Kai gydymas rifabutinu pradedamas leidžiant antrąją pradinę injekciją arba vėliau, rekomenduojamas kabotegraviro dozavimo planas yra: 600 mg kas mėnesį, kol vartojamas rifabutinas. Nutraukus rifabutino vartojimą, rekomenduojamas kabotegraviro dozavimo planas yra: 600 mg kas 2 mėnesius.
<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis (EE) ir levonorgestrelis (LNG)	EE ↔ $AUC \uparrow 2 \%$ $C_{max} \downarrow 8 \%$	Kabotegraviras nesukelia reikšmingų etinilestradiolio ar levonorgestrelio koncentracijų plazmoje pokyčių. Kartu su Apretude vartojamų

	$C\tau \leftrightarrow 0 \%$ $LNG \leftrightarrow$ $AUC \uparrow 12 \%$ $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C\tau \uparrow 7 \%$	geriamųjų kontraceptikų dozės keisti nebūtina.
--	---	--

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turėtų būti konsultuojamos dėl kabotegraviro injekcijos pailginto atpalaidavimo savybių. Jei moteris planuoja nėštumą, turi būti aptartos PPrE Apretude pradėjimo ir (arba) nutraukimo nauda ir rizika (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie kabotegraviro vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Kabotegraviro poveikis nėštumui nežinomas.

Kabotegraviras nesukėlė teratogeninio poveikio tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ar triušėmis metu, bet esant didesnėms ekspozicijoms už tas, kurios susidaro vartojant gydomąją dozę, pasireiškė toksinis poveikis gyvūnų reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Reikšmė žmonių nėštumui nežinoma.

Apretude injekcijos nerekomenduojama leisti nėštumo metu, nebent laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Kabotegraviro buvo aptikta sisteminėje kraujotakoje iki 12 mėnesių po paskutiniosios injekcijos ar ilgiau, todėl reikia atsižvelgti į galimą ekspoziciją vaisiaus organizme nėštumo metu (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, tikėtina, kad kabotegraviras išsiskiria į motinos pieną, nors tyrimuose su žmonėmis tai nepatvirtinta. Kabotegraviro gali būti motinos piene iki 12 mėnesių po paskutiniosios Apretude injekcijos ar ilgiau.

Rekomenduojama, kad moterys žindytų tik tuo atveju, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie kabotegraviro poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kabotegraviro poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Asmenis reikia informuoti, kad suleidus Apretude injekciją, buvo pranešta apie galvos svaigimą, somnolenciją ir nuovargį. Sprendžiant apie asmens gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į asmens klinikinę būklę ir Apretude injekcijos sukeltos nepageidaujamos reakcijos pobūdį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias HPTN 083 tyrimo metu buvo pranešta dažniausiai, buvo: reakcijos injekcijos vietoje (82 %), galvos skausmas (17 %) ir viduriavimas (14 %).

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias HPTN 084 tyrimo metu buvo pranešta dažniausiai, buvo: reakcijos injekcijos vietoje (38 %), galvos skausmas (23 %) ir transaminazių aktyvumo padidėjimas (19 %).

Gauta pranešimų apie su kabotegraviru vartojimu susijusias SNOR: SJS ir TEN (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Kabotegraviru nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos III fazės klinikinių tyrimų (HPTN 083 ir HPTN 084) metu ir remiantis po vaistinio preparato patekimo į rinką gautais duomenimis. HPTN 083 tyrimo metu koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 65 savaitės ir 2 dienos (nuo 1 dienos iki 156 savaičių ir 1 dienos), bendra kabotegraviru ekspozicija – 3 270 asmens metų. HPTN 084 tyrimo metu koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 64 savaitės ir 1 diena (nuo 1 dienos iki 153 savaičių ir 1 dienos), bendra kabotegraviru ekspozicija – 1 920 asmens metų.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė suaugusiems ir paaugliams bei laikomos bent jau galimai susijusiomis su kabotegraviru, yra išvardytos 4 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje ¹

MedDRA organų sistemų klasės (OSK)	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas*
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nenormalūs sapnai Nemiga Depresija Nerimas
	Nedažnas	Bandymas nusižudyti; mintys apie savižudybę (ypač asmenims, kurie prieš pradedant vartojimą, jau sirgo psichikos liga)
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Galvos svaigimas
	Nedažnas	Somnolencija Vazovagalinės reakcijos (atsakas į injekcijas)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
	Dažnas	Pykinimas Pilvo skausmas ² Dujų kaupimasis virškinimo trakte Vėmimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Hepatotoksiškumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas ³
	Nedažnas	Dilgėlinė* Angioneurozinė edema*

	Labai retas	Stivenso ir Džonsono sindromas*, toksinė epidermio nekrolizė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas ⁵ Reakcijos injekcijos vietoje ⁴ (skausmas ⁶ ir skausmingumas, mazgelis, sukietėjimas)
	Dažnas	Reakcija injekcijos vietoje ⁴ (patinimas, kraujosruvų atsiradimas, paraudimas, šiluma, niežulys, anestezija) Nuovargis Negalavimas
	Nedažnas	Reakcijos injekcijos vietoje ⁴ (hematoma, spalvos pokytis, abscesas)
Tyrimai	Labai dažnas	Transaminazių aktyvumo padidėjimas
	Nedažnas	Kūno masės padidėjimas Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas

¹ Nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis yra apskaičiuotas, remiantis visais pranešimais apie pasireiškusias nepageidaujamąs reakcijas ir neapsiriboja tomis, kurias tyrėjas laiko bent jau galimai susijusiomis.

² Pilvo skausmas apima išvardytą *MedDRA* pageidautinų sąvokų grupę: viršutinės pilvo dalies skausmas ir pilvo skausmas.

³ Išbėrimas apima išvardytą *MedDRA* pageidautinų sąvokų grupę: išbėrimas, eritematozinis išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežtingasis išbėrimas.

⁴ Lentelėje išvardytos reakcijos injekcijos vietoje buvo stebėtos 2 ar daugiau dalyvių.

⁵ Karščiavimas apima išvardytą *MedDRA* pageidautinų sąvokų grupę: karščiavimas ir karščio pojūtis. Dauguma karščiavimo nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per vieną savaitę po injekcijos.

⁶ Retais atvejais gali sukelti laikiną eisenos sutrikimą.

* Žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vietinės reakcijos injekcijos vietoje (RIV)

Remiantis HPTN 083 tyrimo duomenimis, 2 % dalyvių nutraukė kabotegraviro vartojimą dėl RIV. Suleidus 20 286 injekcijas, buvo pranešta apie 8 900 RIV. Iš viso 2 117 dalyvių buvo suleista bent viena injekcija. Tarp 1 740 (82 %) dalyvių, kuriems pasireiškė bent viena RIV, didžiausias praneštas RIV sunkumas buvo nesunkus (1 laipsnio, 34 % dalyvių), vidutinio sunkumo (2 laipsnio, 46 % dalyvių) arba sunkus (3 laipsnio, 3 % dalyvių). Visų RIV nepageidaujamų reakcijų trukmės mediana buvo 4 paros. Dalyvių, kurie pranešė apie RIV, dalis kiekvieno apsilankymo metu mažėjo ir, bėgant laikui, mažėjo RIV sunkumas.

Remiantis HPTN 084 tyrimo duomenimis, kabotegraviro vartojimo dėl RIV nenutraukė nė vienas dalyvis. Suleidus 13 068 injekcijas, buvo pranešta apie 1 171 RIV. Iš viso 1 519 dalyvių buvo suleista bent viena injekcija. Tarp 578 (38 %) dalyvių, kuriems pasireiškė bent viena RIV, didžiausias praneštas RIV sunkumas buvo nesunkus (1 laipsnio, 25 % dalyvių), vidutinio sunkumo (2 laipsnio, 13 % dalyvių) arba sunkus (3 laipsnio, < 1 % dalyvių). Visų RIV nepageidaujamų reakcijų trukmės mediana buvo 8 paros. Dalyvių, kurie pranešė apie RIV, dalis kiekvieno apsilankymo metu mažėjo ir, bėgant laikui, mažėjo RIV sunkumas.

Kūno masės padidėjimas

41-ąją ir 97-ąją HPTN 083 tyrimo savaitėmis kabotegravirą vartojusių dalyvių kūno masės padidėjimo mediana buvo atitinkamai 1,2 kg (tarpkvartilinis intervalas [angl. *Interquartile Range, IQR*] -1,0, 3,5; n = 1 623) ir 2,1 kg (*IQR*; -0,9, 5,9; n = 601), palyginti su pradine, o vartojusiųjų tenofoviro

dizoprosilio fumaratą (TDF) / emtricitabiną (FTC) grupėje kūno masės padidėjimo mediana buvo atitinkamai 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n = 1 611) ir 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0; n = 598), palyginti su pradine.

41-ąją ir 97-ąją HPTN 084 tyrimo savaitėmis kabotegravirą vartojusių dalyvių kūno masės padidėjimo mediana buvo atitinkamai 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n = 1 151) ir 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0; n = 216), palyginti su pradine, o vartojusių tenofoviro dizoprosilio fumaratą (TDF) / emtricitabiną (FTC) grupėje kūno masės padidėjimo mediana buvo atitinkamai 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n = 1 131) ir 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0; n = 218), palyginti su pradine.

Laboratorinių biocheminių rodmenų pokyčiai

Remiantis HPTN 083 ir HPTN 084 tyrimų duomenimis, panašiai daliai dalyvių kabotegravirą ir TDF / FTC grupėse buvo stebėtas kepenų transaminazių (ALT / AST) aktyvumo padidėjimas ir didžiausias aktyvumo padidėjimas po pradinio rodmenų dažniausiai buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnio. Remiantis HPTN 083 tyrimo duomenimis, dalyvių, vartojusių kabotegravirą, kurių didžiausias ALT aktyvumo padidėjimas po pradinio rodmenų buvo 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio, skaičius, palyginti su dalyvių TDF / FTC grupėje skaičiumi, buvo atitinkamai 40 (2 %), palyginti su 44 (2 %), o 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimas buvo nustatytas atitinkamai 68 asmenims (3%), palyginti su 79 (3 %). Remiantis HPTN 084 tyrimo duomenimis, dalyvių, vartojusių kabotegravirą, kurių didžiausias ALT aktyvumo padidėjimas po pradinio rodmenų buvo 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio, skaičius, palyginti su dalyvių TDF / FTC grupėje skaičiumi, buvo atitinkamai 12 (< 1 %), palyginti su 18 (1 %), o 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimas buvo nustatytas atitinkamai 15 asmenų (< 1 %), palyginti su 14 (< 1 %).

Keletas dalyvių abejose (kabotegravirą ir TDF / FTC) grupėse dėl pasireiškusių AST ar ALT aktyvumo padidėjimo nepageidaujamų reakcijų nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Remiantis HPTN 083 tyrimo duomenimis, vartojimą dėl ALT aktyvumo padidėjimo nutraukė 29 (1 %) dalyviai kabotegravirą grupėje, palyginti su 31 (1 %) dalyviu TDF / FTC grupėje, o vartojimą dėl AST aktyvumo padidėjimo nutraukė 7 (< 1 %), palyginti su 8 (< 1 %). Remiantis HPTN 084 tyrimo duomenimis, vartojimą dėl ALT aktyvumo padidėjimo nutraukė 12 (< 1 %) dalyvių kabotegravirą grupėje, palyginti su 15 (< 1 %) dalyvių TDF / FTC grupėje, o vartojimo nutraukimo dėl AST padidėjimo atvejų nebuvo.

Paaugliai

Remiantis dviejų atviru būdu daugelyje centrų atliktų klinikinių tyrimų (HPTN 083-01 ir HPTN 084-01), kuriuose dalyvavo ir kabotegravirą vartojo 64 ŽIV neužsikrėtę rizikos grupės paaugliai (įtraukimo į tyrimą metu jų kūno masė buvo ≥ 35 kg) duomenimis, naujų saugumo problemų paaugliams, palyginti su saugumo duomenimis suaugusiesiems, kurie vartojo kabotegravirą ŽIV-1 PPrE HPTN 083 ir HPTN 084 tyrimų metu, nenustatyta.

Remiantis MOCHA tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV užsikrėtę paaugliai (ne jaunesni kaip 12 metų, kurių kūno masė – ≥ 35 kg), vartojantys foninę kombinuotąją antiretrovirusinę terapiją, 16-os savaitės duomenų analize, nebuvo pastebėta naujų saugumo problemų paaugliams, pradėjusiems vartoti kabotegravirą per burną ir vėliau tęsusiems vartojimą leidžiant kabotegravirą injekcijas (n = 29), palyginti su saugumo duomenimis, nustatytais suaugusiesiems (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo perdozavus Apertude nėra. Jeigu vaistinio preparato buvo perdozuota, prirėkus, asmeniui turi būti skiriamas palaikomasis gydymas tinkamai stebint.

Žinoma, kad daug kabotegraviro prisijungia prie plazmos baltymų. Todėl dializė greičiausiai nepadės pašalinti vaistinio preparato iš organizmo. Gydant Apretude injekcijos perdozavimą, reikia atsižvelgti į ilgalaikę vaistinio preparato ekspoziciją po injekcijos (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antivirusinis vaistinis preparatas sisteminiam vartojimui, integrazės inhibitorius. ATC kodas – J05AJ04.

Veikimo mechanizmas

Kabotegraviras, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro, slopina ŽIV integrazę ir blokuoja retrovirusų deoksiribonukleino rūgšties (DNR) grandinės pernašos etapą integracijos proceso, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui, metu.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje

Kabotegravirui būdingas antivirusinis aktyvumas prieš laukinio tipo ŽIV-1 laboratorines padermes: vidutinė kabotegraviro koncentracija, kuri yra būtina, kad virusų koncentracija periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cell, PBMC*) sumažėtų 50 procentų (EC_{50}), yra 0,22 nM, 293T ląstelėse – 0,74 nM ir MT-4 ląstelėse – 0,57 nM. Įrodyta, kad kabotegravirui būdingas antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje prieš 24 ŽIV-1 klinikinius izoliatus (po tris kiekvieno M grupės A, B, C, D, E, F ir G potipio ir 3 O grupės): EC_{50} prieš ŽIV-1 reikšmių kitimo sritis nuo 0,02 nM iki 1,06 nM. Kabotegraviro EC_{50} prieš tris ŽIV-2 klinikinius izoliatus reikšmių kitimo sritis – nuo 0,10 nM iki 0,14 nM.

Antivirusinis aktyvumas vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Nė vienas vaistinis preparatas, pasižymintis antivirusiniu aktyvumu prieš ŽIV, nėra kabotegraviro antivirusinio poveikio antagonistas (*in vitro* tyrimai buvo atlikti, vartojant kartu su rilpivirinu, lamivudinu, tenofoviru ir emtricitabinu).

Atsparumas in vitro

Izoliacija, naudojant laukinio tipo ŽIV-1, ir aktyvumas prieš atsparias padermes: persėjant IIIB padermės virusus 112 dienų, virusų, kurių atžvilgiu kabotegraviro EC_{50} būtų padidėjusi daugiau kaip 10 kartų, nepastebėta. Persėjant laukinio tipo ŽIV-1 (su T124A polimorfizmu) terpėse su kabotegraviru, atsirado toliau išvardytų atsparumo integrazėms (IN) mutacijų: Q146L (pokyčio kartais kitimo sritis – 1,3–4,6), S153Y (pokyčio kartais kitimo sritis – 2,8–8,4) ir I162M (pokytis kartais = 2,8). Kaip nurodyta pirmiau, T124A aptikimas rodo prieš gydymą jau buvusio mažumos varianto, kurio jautrumas kabotegravirui nesiskiria, selekciją. Persėjant laukinio tipo ŽIV-1 su NL-432 terpėje, kurioje yra 6,4 nM kabotegraviro, amino rūgščių seka integrazės srityje per 56 parų laikotarpį nepakito.

Tiriant daugybę mutantų, buvo pastebėta, kad didžiausias pokytis kartais yra tų mutantų, kurie turi Q148K ar Q148R. E138K/Q148H lėmė jautrumo kabotegravirui sumažėjimą 0,92 karto, bet esant E138K/Q148R, jautrumas sumažėjo 12 kartų, o E138K/Q148K atveju jautrumas kabotegravirui sumažėjo 81 kartą. Esant G140C/Q148R ir G140S/Q148R, jautrumas kabotegravirui sumažėjo atitinkamai 22 ir 12 kartų. Tuo tarpu N155H jautrumo kabotegravirui nepakeitė, o N155H/Q148R atveju jautrumas kabotegravirui sumažėjo 61 kartą. Kiti daugybiniai mutantai, kurių jautrumo pokytis kartais (PK) buvo nuo 5 iki 10, yra: T66K/L74M (PK = 6,3), G140S/Q148K (PK = 5,6), G140S/Q148H (PK = 6,1) ir E92Q/N155H (PK = 5,3).

Atsparumas in vivo

HPTN 083

Remiantis pirmine HPTN 083 tyrimo duomenų analize, kabotegraviro grupėje buvo užregistruota 13 užsikrėtimo infekcija atvejų, o tenofoviro dizoproksilio fumarato (TDF) / emtricitabino (FTC) grupėje – 39 užsikrėtimo infekcija atvejai. Penkiais (5) atvejais kabotegraviro grupėje užsikrėtimas infekcija buvo nustatytas leidžiant kabotegraviro PPrE injekcijas, iš kurių 4 dalyviams injekcijos buvo suleistos laiku ir 1 dalyviui viena injekcija buvo suleista ne pagal planą. Penkiais (5) atvejais užsikrėtimas infekcija buvo nustatytas, praėjus 6 ar daugiau mėnesių po paskutiniosios kabotegraviro PPrE dozės. Trimis (3) atvejais užsikrėtimas infekcija buvo nustatytas įvadinės profilaktikos per burną laikotarpiu.

ŽIV genotipą ir fenotipą buvo bandyta nustatyti per pirmąjį apsilankymą, kurio metu ŽIV virusų koncentracija (viruso krūvis) buvo didesnis nei 500 kopijų/ml. Tarp 13 užsikrėtimo infekcija atvejų kabotegraviro grupėje, 4 dalyviams buvo aptikta atsparumo integrinės grandinės pernašos inhibitoriams (angl. *integrase strand transfer inhibitor*, *INSTI*) mutacijų. Trims (3) iš 4 dalyvių TDF / FTC grupėje, kuriems buvo nustatytas atsparumas nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) (įskaitant 3 dalyvius, kuriems buvo nustatytas atsparumas kelių klasių vaistiniams preparatams), buvo aptikta M184V/I ir vienas turėjo K65R.

Nė vienas iš 5 dalyvių, kurie užsikrėtė infekcija po ilgos kabotegraviro vartojimo pertraukos, neturėjo atsparumo *INSTI* mutacijų. Nė vienam iš 5 dalyvių, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija buvo tik 770 kopijų/ml, nepavyko nustatyti nei genotipo, nei fenotipo. Vienam iš likusių 4 dalyvių nepavyko nustatyti integrinės fenotipo. Likusių 3 dalyvių jautrumas buvo išlikęs visiems *INSTI*.

Trys dalyviai užsikrėtė infekcija įvadinės profilaktikos per burną laikotarpiu prieš pradedant leisti kabotegraviro injekcijas. Vienas dalyvis, kurio plazmoje buvo neišmatuojamos kabotegraviro koncentracijos, neturėjo atsparumo *INSTI* mutacijų ir turėjo išlikusį jautrumą visiems *INSTI*. Du dalyviai, kurių plazmoje buvo išmatuojamos kabotegraviro koncentracijos, turėjo atsparumo *INSTI* mutacijų. Pirmasis dalyvis turėjo atsparumo *INSTI* mutacijas E138E/K, G140G/S, Q148R ir E157Q. Integrinės fenotipo nustatyti nepavyko. Antrasis dalyvis turėjo atsparumo *INSTI* mutacijas E138A ir Q148R. Šis virusas buvo atsparus kabotegravirui (pokytis kartais = 5,92), bet buvo jautrus dolutegravirui (pokytis kartais = 1,69).

Penki dalyviai užsikrėtė ŽIV-1, nepaisant laiku suleistų kabotegraviro injekcijų 4 dalyviams ir vienam dalyviui suleidus vieną injekciją ne pagal planą. Dviejų dalyvių viruso koncentracija buvo per maža, kad būtų galima analizuoti. Trečiasis dalyvis neturėjo atsparumo *INSTI* mutacijų per pirmąjį viremijos nustatymo apsilankymą (17-ąją savaitę), bet turėjo R263K po 112 ir 117 dienų. Nors po 112 dienų fenotipo nustatyti nepavyko, 117 dienos fenotipas parodė, kad šis virusas yra jautrus ir kabotegravirui (pokytis kartais = 2,32), ir dolutegravirui (pokytis kartais = 2,29). Ketvirtasis dalyvis turėjo atsparumo *INSTI* mutacijas G140A ir Q148R. Fenotipas pasižymėjo atsparumu kabotegravirui (pokytis kartais = 13), bet buvo jautrus dolutegravirui (pokytis kartais = 2,09). Penktasis dalyvis atsparumo *INSTI* mutacijų neturėjo.

Be 13 atvejų, kuriais buvo užsikrėsta infekcija, dar vienas dalyvis buvo užsikrėtes ŽIV-1 įtraukimo į tyrimą metu ir tuo metu neturėjo atsparumo *INSTI* mutacijų, vis dėlto po 60 dienų jam buvo aptiktos atsparumo *INSTI* mutacijos E138K ir Q148K. Fenotipo nustatyti nepavyko.

Po pradinės analizės buvo atliktas išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas, siekiant tiksliau apibūdinti ŽIV infekcijos laiką. Buvo nustatyta, kad vienu iš 13 užsikrėtimo infekcija atvejų, kai užsikrėtė dalyviai, kuriems injekcijos buvo suleistos laiku, yra jau buvusi infekcija.

HPTN 084

Remiantis pradine HPTN 084 tyrimo duomenų analize, kabotegraviro grupėje buvo užregistruota 4 užsikrėtimo infekcija atvejai, o TDF / FTC grupėje – 36 užsikrėtimo infekcija atvejai.

Dviem (2) atvejais kabotegraviro grupėje infekcijos buvo nustatytos leidžiant injekcijas. Vienam dalyviui buvo pavėluotai suleistos 3 kabotegraviro injekcijos ir abiem atvejais buvo nesilaikoma profilaktikos kabotegraviru per burną plano.

Du užsikrėtimo infekcija atvejai buvo nustatyti po paskutiniosios per burną išgertos kabotegraviro dozės. Abu dalyviai nesilaikė profilaktikos kabotegraviru per burną plano. Vieno dalyvio pirmasis pozityvus ŽIV testo nustatymo apsilankymas buvo praėjus maždaug 11 savaičių po įtraukimo į tyrimą, o kito – praėjus 57 savaitėms po įtraukimo į tyrimą.

ŽIV genotipą buvo bandyta nustatyti per pirmąjį apsilankymą, kurio metu ŽIV viruso koncentracija buvo didesnė nei 500 kopijų/ml (pirmasis viremijos nustatymo apsilankymas). Yra žinomi 3 iš 4 kabotegraviro grupės dalyvių ŽIV genotipavimo duomenys. Pagrindinių atsparumo *INSTI* mutacijų nenustatyta.

Yra žinomi ŽIV genotipavimo duomenys 33 iš 36 infekcijos atvejų TDF / FTC grupėje. Vienas dalyvis turėjo pagrindinę atsparumo NATI mutaciją (M184V). Šis dalyvis taip pat turėjo atsparumo NATI mutaciją K103N. Devyni kiti dalyviai turėjo atsparumo nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI) mutacijų (7 turėjo vien tik K103N arba kartu su E138A ar P225H; 1 turėjo vien tik K101E; 1 turėjo vien tik E138K).

Po pirminės analizės buvo atliktas išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas, siekiant tiksliau apibūdinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija laiką. Buvo nustatyta, kad 1 iš 4 užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija atvejų, kuriais užsikrėtė kabotegravirą vartojantys dalyviai, yra jau buvusi infekcija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PPRE kabotegraviru veiksmingumas buvo tirtas dviejų keliuose centruose atliktų III fazės atsitiktinių imčių (1:1) dvigubai koduotų dviejų grupių kontroliuojamųjų tyrimų metu. Kabotegraviro veiksmingumas buvo palygintas su kasdien per burną vartojamų tenofoviru dizoproksilio fumarato (TDF) / emtricitabino (FTC) veiksmingumu.

Dalyviams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti kabotegravirą, iš pradžių buvo skirtas įvadinis kabotegraviro dozavimas per burną: po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę ir placebo per parą ne ilgiau kaip 5 savaites, po to buvo leidžiamos kabotegraviro injekcijos į raumenis (i. m. injekcija: viena 600 mg injekcija 1-ąją ir 2-ąją mėnesiais, vėliau – kas 2 mėnesius ir po vieną placebo tabletę per parą). Dalyviams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti TDF / FTC, iš pradžių vartojo 300 mg TDF / 200 mg FTC per burną ir placebo ne ilgiau kaip 5 savaites, po to buvo vartojama 300 mg TDF / 200 mg FTC per parą per burną ir placebo (i. m.) injekcija (3 ml, 20 % lipidinė injekcinė emulsija 1-ąją ir 2-ąją mėnesiais, vėliau – kas 2 mėnesius).

HPTN 083

Remiantis HPTN 083 ne prastesnio vaistinio preparato poveikio tyrimo duomenimis, 4 566 *cis* lyties vyrų ir *trans* lyties moterų, turinčių lytinių santykių su vyrais, atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems dvigubai koduotu būdu buvo paskirta vartoti arba kabotegravirą (n = 2 281), arba TDF / FTC (n = 2 285) tiriamąjį vaistinį preparatą iki 153-iosios savaitės.

Pradedant tyrimą, dalyvių amžiaus mediana buvo 26 metai, 12 % jų buvo *trans* lyties moterys, 72 % – ne baltųjų rasės, 67 % – jaunesni kaip 30 metų ir mažiau kaip 1 % dalyvių buvo vyresni kaip 60 metų.

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo užsikrėtimo ŽIV infekcija atvejų dažnis dalyvių, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti kabotegravirą per burną ir leisti kabotegraviro injekcijas, grupėje, palyginti su TDF / FTC (koreguota dėl ankstyvo nutraukimo) vartojimo per burną grupe. Pirminė duomenų analizė atkleidė kabotegraviro pranašumą, palyginti su TDF / FTC: užsikrėtimo ŽIV infekcija rizikos sumažėjimas 66 %, rizikų santykis (95 % PI) 0,34 (0,18, 0,62). Atlikus tolesnius tyrimus, paaiškėjo, kad vienu iš infekcijos, kuria buvo užsikrėsta vartojant kabotegravirą, atveju buvo jau buvusi infekcija, todėl užsikrėtimo infekcija rizikos sumažėjimas, palyginti su TDF / FTC, yra 69 % (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis: užsikrėtimo ŽIV infekcija atvejų skaičiaus palyginimas HPTN 083 tyrimo atsitiktinių imčių fazės metu (*mITT*, išplėstinis

retrospektyvusis virusologinis tyrimas)

	Kabotegraviras (N = 2 278)	TDF / FTC (N = 2 281)	Pranašumo p-reikšmė
Asmens metų	3 211	3 193	
Nauji užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija atvejai (sergamumas per 100 asmens metų)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Rizikų santykis (95 % PI)	0,31 (0,16, 0,58)		p = 0,0003

¹ Po pradinės analizės buvo atliktas išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas, siekiant tiksliau apibūdinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija laiką. Buvo nustatyta, kad vienu iš 13 užsikrėtimo infekcija atvejų, kuriais užsikrėtė kabotegravirą vartojantys dalyviai, yra jau buvusi infekcija. Pradinės analizės pradinis rizikų santykis (95 % PI) yra 0,34 (0,18, 0,62).

Visų pogrupių analizių duomenys atitiko bendrąjį apsauginį poveikį, nes dalyviai, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į kabotegravirą vartojimo grupę, rečiau užsikrėtė ŽIV-1 infekcija, palyginti su dalyviais, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į TDF / FTC vartojimo grupę (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija dažnis pogrupiuose HPTN 083 tyrimo metu (mITT, išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas)

Pogrupis	Kabotegraviras Sergamumas per 100 asmens metų	Kabotegra viras Asmens metai	TDF / FTC Sergamumas per 100 asmens metų	TDF / FTC Asmens metai	RS (95 % PI)
Amžius					
< 30 metų	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 metų	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08, 1,84)
Lytis					
MSM	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
Rasė (JAV)					
Juodaodžiai	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Ne juodaodžiai	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
Regionas					
JAV	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07, 0,60)
Lotynų Amerika	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17, 1,35)
Azija	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

MSM = angl. *cisgender men who have sex with men* = cis lyties vyrai, turintys lytinių santykių su vyrais.

TGW = angl. *transgender women who have sex with men* = trans lyties moterys, turinčios lytinių santykių su vyrais.

HPTN 084

HPTN 084 pranašesnio vaistinio preparato poveikio tyrimo metu 3 224 cis lyties moterys atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo suskirstytos į grupes ir joms buvo paskirta koduotu būdu vartoti arba kabotegravirą (n = 1 614), arba TDF / FTC (n = 1 610) tiriamąjį vaistinį preparatą iki 153-iosios savaitės.

Pradedant tyrimą, dalyvių amžiaus mediana buvo 25 metai, daugiau kaip 99 % jų buvo ne baltųjų rasės, daugiau kaip 99 % jų buvo *cis* lyties ir 49 % buvo jaunesnės kaip 25 metų, o vyriausia – 45 metų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo užsikrėtimo ŽIV infekcija atvejų dažnis dalyvių, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti kabotegravirą per burną ir leisti kabotegravirą injekcijas, grupėje, palyginti su TDF / FTC (koreguota dėl ankstyvo nutraukimo) vartojimo per burną grupe. Pirminė duomenų analizė atskleidė kabotegravirą pranašumą ($p < 0,0001$), palyginti su TDF / FTC: užsikrėtimo ŽIV infekcija rizikos sumažėjimas 88 %, rizikų santykis (95 % PI) 0,12 (0,05, 0,31). Atlikus tolesnius tyrimus, paaiškėjo, kad 1 iš infekcijų, kuriomis buvo užsikrėsta vartojant kabotegravirą, atveju buvo jau buvusi infekcija, todėl užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija rizikos sumažėjimas, palyginti su TDF / FTC, yra 90 % (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. HPTN 084 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis: užsikrėtimo ŽIV infekcija atsitiktinių imčių fazės metu atvejų skaičiaus palyginimas (*mITT*, išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas)

	Kabotegraviras (N = 1 613)	TDF / FTC (N = 1 610)	Pranašumo p-reikšmė
Asmens metai	1 960	1 946	
Nauji užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija atvejai (sergamumas per 100 asmens metų)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Rizikų santykis (95 % PI)	0,10 (0,04, 0,27)		$p < 0,0001$

¹ Po pradinės analizės buvo atliktas išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas, siekiant tiksliau apibūdinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija laiką. Buvo nustatyta, kad 1 iš 4 užsikrėtimo infekcija atvejų, kuriais užsikrėtė kabotegravirą vartojantys dalyviai, yra jau buvusi infekcija. Pirminės analizės metu nustatytas pradinis rizikų santykis buvo koreguotas dėl ankstyvo nutraukimo (95 % PI) ir yra 0,12 (0,05, 0,31).

Iš anksto suplanuotos pogrupių analizės duomenys atitiko bendrąjį apsauginį poveikį: dalyvių, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į kabotegravirą vartojimo grupę, grupėje užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija dažnis buvo mažesnis, palyginti su dalyviais, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į TDF / FTC grupę (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija dažnis pogrupiuose HPTN 084 tyrimo metu (*mITT*, išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas)

Pogrupis	Kabotegraviras Sergamumas per 100 asmens metų	Kabotegra viras Asmens metai	TDF / FTC Sergamumas per 100 asmens metų	TDF / FTC Asmens metai	RS (95 % PI)
Amžius					
< 25 metų	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03, 0,46)
≥ 25 metų	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02, 0,49)
KMI					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04, 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00, 0,93)

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ŽIV-1 infekcijos profilaktikos Apretude injekcijomis tyrimų su jaunesniais kaip 12 metų vaikais duomenis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kabotegraviro farmakokinetinės savybės sveikų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų organizme yra panašios. Kabotegraviro farmakokinetikos kintamumas yra nuo vidutinio iki didelio. Remiantis ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų, dalyvavusių III fazės tyrimuose, duomenimis, koncentracijos dozavimo intervalo pabaigoje (C_{tau}) rodmenų biologinio kintamumo koeficientas (angl. *Coefficient of Biological Variation, CVb %*) skirtingų tiriamųjų organizme kito nuo 39 iki 48 %. Suleidus vieną ilgai veikiančios kabotegraviro injekcijos dozę, buvo pastebėta, kad kintamumas skirtingų tiriamųjų organizme yra didesnis (nuo 65 iki 76 %).

9 lentelė. Farmakokinetikos rodmenys po kabotegraviro pavartojimo vieną kartą per parą per burną ir po pradinės injekcijos suleidimo bei leidžiant injekcijas į raumenis kas 2 mėnesius suaugusiesiems

Dozavimo fazė	Dozavimo planas	Geometrinis vidurkis (5-asis, 95-asis procentiliai) ¹		
		$AUC_{(0-tau)}^2$ ($\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Įvadinė profilaktika per burną ³ (pasirinktinai)	30 mg vieną kartą per parą	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Pradinė injekcija ⁴	600 mg i. m. pradinė dozė	1 591 (714, 3 245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Injekcija kas 2 mėnesius ⁵	600 mg i. m. kas 2 mėnesius	3 764 (2 431, 5 857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

¹ Farmakokinetikos (FK) parametrų rodmenys buvo pagrįsti individualiais vėlesnės (angl. *post-hoc*) analizės įverčiais, remiantis FK populiacijoje modeliais, remiantis III fazės tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų duomenimis.

² tau – tai dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną; 1 mėnuo – leidžiant pradinę injekciją ir 2 mėnesiai – leidžiant injekcinės pailginto atpalaidavimo suspensijos injekcijas i. m. kas 2 mėnesius.

³ Įvadinės profilaktikos per burną farmakokinetikos parametrų rodmenys atitinka pusiausvyros apykaitos sąlygas.

⁴ Pradinės injekcijos didžiausiosios kabotegraviro koncentracijos (C_{max}) rodmenys pirmiausia atitinka dozavimą per burną, nes pradinė injekcija buvo suleista tą pačią dieną, kai buvo išgerta paskutinioji dozė per burną. Vis dėlto, ploto po koncentracijų plazmoje laiko atžvilgiu kreivė (angl. *area under the plasma drug concentration-time, AUC_(0-tau)*) ir koncentracijos dozavimo intervalo pabaigoje (C_{tau}) rodmenys atspindi pradinę injekciją. Vartojant be įvadinės profilaktikos per burną ŽIV užsikrėtusiems asmenims ($n = 110$), kabotegraviro C_{max} geometrinis vidurkis (5-asis, 95-asis procentiliai) praėjus 1 savaitei po pradinės injekcijos buvo 1,89 mikrogramai/ml (0,438, 5,69), o C_{tau} – 1,43 mikrogramai/ml (0,403, 3,90).

⁵ Farmakokinetikos parametrų rodmenys atitinka pusiausvyros apykaitos būseną.

Absorbcija

Kabotegraviro injekcijai yra būdinga absorbciją ribojanti farmakokinetika, nes kabotegraviras lėtai absorbuojamas iš sėdmenų raumens į sisteminę kraujotaką ir taip palaikoma pastovi jo koncentracija plazmoje. Suleidus vienkartinę 600 mg dozę į raumenis, pirmąją parą pasiekiamos išmatuojamos kabotegraviro koncentracijos plazmoje, kabotegraviro koncentracijų mediana praėjus 4 valandoms po dozės suleidimo – 0,290 $\mu\text{g/ml}$ ir yra didesnė už $PA-IC_{90}$ *in vitro* (0,166 $\mu\text{g/ml}$), o didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per laikotarpį (T_{max}), kurio mediana – 7 paros. Tikslinė koncentracija pasiekama po pirmosios injekcijos į raumenis (i. m.) (žr. 9 lentelę). Suleidus vieną injekciją, kabotegraviro buvo aptinkama plazmoje 52 savaitių ar ilgiau.

Pasiskirstymas

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, daug (maždaug > 99 %) kabotegraviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Išgėrus tablečių per burną, vidutinis tariamasis išgertos medžiagos pasiskirstymo tūris (V_z/F) plazmoje buvo 12,3 l. Nustatytas kabotegraviro V_c/F žmogaus plazmoje

buvo 5,27 l, o $V_p/F = 2,43$ l. Tokie tūrio rodmenys, kartu atsižvelgus į didelį F , rodo tam tikrą kabotegraviro pasiskirstymą užląsteliniam tarpe.

Kaip buvo pastebėta tyrimo su sveikais dalyviais metu ($n = 15$), kabotegraviro aptinkama moteriškuose ir vyriškuose lytiniuose organuose po vienos 600 mg i. m. injekcijos. Kabotegraviro koncentracijų mediana 3-ąją parą (anksčiausiai paimtas audinių mėginys farmakokinetikos tyrimui) gimdos kaklelio audinyje buvo 0,49 $\mu\text{g/ml}$, gimdos kaklelio ir makšties skysčiuose – 0,29 $\mu\text{g/ml}$, makšties audiniuose – 0,37 $\mu\text{g/ml}$, tiesiosios žarnos audiniuose – 0,32 $\mu\text{g/ml}$ ir tiesiosios žarnos skysčiuose – 0,69 $\mu\text{g/ml}$ ir yra didesnės už $PA-IC_{90}$ *in vitro*.

Kabotegraviras nėra organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3 ar organinių katijonų pirmojo nešiklio (angl. *organic cation transporter 1*, OCT1) substratas *in vitro*.

Biotransformacija

Daugiausia kabotegraviro yra metabolizuojama veikiant UGT1A1, mažesnė dalis – veikiant UGT1A9. Kabotegraviras yra pagrindinė cirkuliuojanti medžiaga plazmoje ir sudarė daugiau kaip 90 % viso plazmoje aptikto radioaktyvaus anglies kiekio. Pavartojus vaistinio preparato per burną, žmogaus organizme daugiausia kabotegraviro eliminuojama metabolizmo būdu. Tik maža dalis nepakitusio kabotegraviro eliminuojama per inkstus (< 1 % dozės). Keturiasdešimt septyni procentai visos išgertos dozės šalinama iš organizmo su išmatomis nepakitusio kabotegraviro pavidalu. Nežinoma, visą ar dalį šio kiekio sudaro neabsorbuotas nepakitęs vaistinis preparatas ar žarnų spindyje iš su tulžimi išsiskyrusio gliukurono susiformavusi pirminė veiklioji medžiaga. Pastebėta, kad iš dvylikapirštės žarnos paimtuose tulžies mėginiuose yra kabotegraviro. Kai kuriuose, bet ne visuose iš dvylikapirštės žarnos paimtuose tulžies mėginiuose taip pat buvo metabolito gliukurono. Dvidešimt septyni procentai visos išgertos dozės pašalinama su šlapimu, daugiausia metabolito gliukurono pavidalu (75 % su šlapimu šalinamos radioaktyvios medžiagos, 20 % visos dozės).

Kabotegraviras nėra kliniškai reikšmingas toliau išvardytų fermentų ir pernašos baltymų inhibitorius: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ir UGT2B17, P-gp, krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), tulžies druskų šalinimo siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, daugelio vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklio (angl. *multidrug and toxin extrusion transporter*,) MATE1, MATE2-K, atsparumo daugeliui vaistų baltymo (angl. *multidrug resistance protein*, MRP) MRP2 arba MRP4.

Eliminacija

Kabotegraviro vidutinis tariamasis terminalinės fazės pusinės eliminacijos laikas yra absorbcijos greitį ribojantis veiksnys ir nustatyta, kad suleidus vienos dozės i. m. injekciją, trunka nuo 5,6 iki 11,5 savaičių. Žymiai ilgesnis tariamasis pusinės eliminacijos laikas, palyginti su geriamojo vaistinio preparato, atspindi eliminaciją iš injekcijos vietos į sisteminę kraujotaką. Menamas $CL/F = 0,151$ l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Suleidus vieną arba leidžiant kartotines nuo 100 mg iki 800 mg dozių i. m. injekcijas, kabotegraviro ekspozicija plazmoje didėja proporcingai arba šiek tiek mažiau nei proporcingai dozei.

Polimorfizmas

Remiantis tyrimų metu gautų sveikų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų duomenų metaanalize, ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų, turinčių UGT1A1 genotipą, susijusį su menku kabotegraviro metabolizmu, organizme kabotegraviro AUC , C_{max} ir C_{tau} pusiausvyros apykaitos sąlygomis po ilgai veikiančios injekcijos suleidimo buvo vidutiniškai 1,2 karto didesni, palyginti su tiriamųjų, turinčių genotipą,

susijusį su normaliu metabolizmu veikiant UGT1A1. Šie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Dozės keisti tiriamiesiems dėl UGT1A1 polimorfizmo nereikia.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingo lyties poveikio kabotegraviro ekspozicijai neparodė. Be to, HPTN 083 tyrimo metu kliniškai reikšmingų kabotegraviro koncentracijų plazmoje skirtumų dėl lyties, įskaitant *cis* lyties vyrus ir *trans* lyties moteris, vartojant arba nevartojant skirtingų lyčių hormonų terapiją, nepastebėta. Todėl, atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

Rasė

Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos rasės poveikio kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl atsižvelgiant į rasę, dozės keisti nereikia.

Kūno masės indeksas (KMI)

Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingo KMI poveikio kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl atsižvelgiant į KMI, dozės keisti nereikia.

Paaugliai

Farmakokinetikos populiacijoje analizė neatskleidė kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų dalyvių paauglių ir ŽIV-1 infekuotų bei neinfekuotų suaugusiųjų, įtrauktų į kabotegraviro vystymo programą, organizme, todėl dozės keisti paaugliams, kurie sveria 35 kilogramus ar daugiau, nereikia.

10 lentelė. Farmakokinetikos rodmenys po kabotegraviro pavartojimo per burną vieną kartą per parą ir pradėjus leisti bei toliau leidžiant injekcijas į raumenis kas 2 mėnesius paaugliams nuo 12 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų paaugliams (≥ 35 kg)

Dozavimo fazė	Dozavimo planas	Geometrinis vidurkis (5-asis, 95-asis procentiliai) ¹		
		$AUC_{(0-\tau)}^2$ ($\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{τ} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Įvadinė profilaktika per burną ³ (pasirinktinai)	30 mg vieną kartą per parą	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)
Pradinė injekcija ⁴	600 mg i. m. pradinė dozė	2 085 (1 056, 4 259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Injekcija kas 2 mėnesius ⁵	600 mg i. m. kas 2 mėnesius	5 184 (3 511, 7 677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

¹ Farmakokinetikos (FK) parametrų rodmenys buvo pagrįsti individualiais aposteriorinės (angl. *post-hoc*) analizės įverčiais, remiantis populiacijos FK modeliais ŽIV-1 infekuotų paauglių (n = 147), sveriančių 35,2–98,5 kg, ir ŽIV neužsikrėtusių paauglių (n = 62), sveriančių 39,9–167 kg, populiacijose.

² τ – tai dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną; leidžiant pradinę injekciją – 1 mėnuo; leidžiant pailgino atpalaidavimo injekcinės suspensijos i. m. injekcijas kas 2 mėnesius – 2 mėnesiai.

³ Įvadinės profilaktikos per burną farmakokinetikos parametrų rodmenys atitinka pusiausvyros apykaitos sąlygas.

⁴ Pradinės injekcijos $C_{\max}$ rodmenys visų pirma atitinka geriamosios dozės duomenis, nes pradinė injekcija buvo suleista tą pačią dieną, kai buvo išgerta paskutinė per burną vartojama dozė; tačiau $AUC_{(0-\tau)}$ ir C_{τ} rodmenys atitinka pradinės injekcijos duomenis.

⁵ Farmakokinetikos parametrų rodmenys atitinka pusiausvyros apykaitos būsenos duomenis.

Vaikai

Kabotegraviro farmakokinetinės savybės ir dozavimo rekomendacijos vaikų populiacijos pacientams, kurie yra jaunesni kaip 12 metų arba sveria mažiau kaip 35 kg, nenustatytos.

Senyvi žmonės

Kabotegraviro farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingo amžiaus poveikio kabotegraviro ekspozicijai neparodė. Duomenų apie kabotegraviro farmakokinetikos savybes vyresnių kaip 65 metų asmenų organizme yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems yra diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min. ir neatliekamos dializės), ir atitinkamų sveikų tiriamųjų organizmuose nepastebėta. Asmenims, kuriems yra diagnozuotas nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai neatliekamos dializės), dozės keisti nereikia. Kabotegraviro tyrimų su asmenimis, kuriems atliekamos dializės, neatlikta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems yra diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir atitinkamų sveikų tiriamųjų organizmuose nepastebėta. Asmenims, kuriems yra diagnozuotas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal Child-Pugh), dozės keisti nereikia. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal Child-Pugh) poveikis kabotegraviro farmakokinetikai netirtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogenezė ir mutagenėzė

Atliekant tyrimus *in vitro* su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis bei tyrimą *in vivo* su graužikų mikrobranduoliais, kabotegraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio. Ilgalaičių tyrimų su pelėmis ar žiurkėmis duomenimis, kabotegraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Žiurkėms girdant iki 1 000 mg/kg kabotegraviro per parą dozes (daugiau kaip 20 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 30 mg per parą dozę per burną, organizme), poveikio patinų ar patelių vislumui nepastebėta.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų duomenimis, nebuvo nustatyta nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims po kabotegraviro sugirdymo vaikingoms triušėms, kurioms buvo vartotos iki 2 000 mg/kg per parą dozės (0,66 karto besiskirianti ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme), sukėlusios toksinį poveikį patelei, ar vaikingoms žiurkėms, kurioms buvo vartotos iki 1 000 mg/kg per parą dozės (daugiau kaip 30 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme). Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėta vaisiaus augimo pokyčių (sumažėjusi kūno masė) vartojant 1 000 mg/kg per parą dozę. Tyrimai su vaikingomis žiurkėmis parodė, kad kabotegraviras prasiskverbia per placentą ir jo galima aptikti vaisiaus audiniuose.

Prenatalinių ir postnatalinių (PPN) tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vartojant kartotines kabotegraviro dozes, gimdymo veikla prasidėdavo vėliau, padaugėjo negyvagimių ir padidėjo atsivestų jauniklių mirtingumas vartojant 1 000 mg/kg per parą dozę (daugiau kaip 30 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme). Mažesnė 5 mg/kg per parą kabotegraviro dozė (maždaug 10 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme) nebuvo susijusi su gimdymo vėlavimu ar atsivestų jauniklių mirtingumu. Tyrimų su triušiais ir žiurkėmis duomenimis, jeigu jauniklis buvo atsivedamas per cezario pjūvio operaciją, poveikio išgyvenamumui nebuvo. Atsižvelgiant į santykinę ekspoziciją, šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Kartotinių dozių toksiškumas

Ilgalaikio gydymo didelėmis kartotinėmis kasdienėmis kabotegraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas, atlikus kartotinių geriamųjų dozių toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis (26 savaitių trukmės) ir beždžionėmis (39 savaitių trukmės). Su vaistiniu preparatu susijusio nepageidaujamo

poveikio žiurkėms ar beždžionėms vartojant atitinkamai iki 1 000 mg/kg per parą ar 500 mg/kg per parą dozes, nebuvo.

Remiantis 14 ir 28 parų toksiškumo tyrimų su beždžionėmis duomenimis, buvo stebėtas poveikis virškinimo traktui (kūno masės sumažėjimas, vėmimas, skystos ar vandeningos išmatos ir nuo vidutinės iki sunkios dehidratacijos), kuris pasireiškė dėl lokalaus vartojamo vaistinio preparato poveikio, o ne dėl sisteminio toksiškumo.

Remiantis 3 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis duomenimis, kabotegvirą suleidžiant kas mėnesį po oda (iki 100 mg/kg dozės injekcija po oda), kas mėnesį į raumenis (iki 75 mg/kg dozė) arba kas savaitę po oda (100 mg/kg dozės injekcija po oda), nepageidaujamo poveikio ar naujų toksinio poveikio organų taikinių nepastebėta (ekspozicijos daugiau kaip 49 kartus didesnės už ekspoziciją žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 600 mg dozę į raumenis, organizme).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Polisorbatas 20 (E432)
Makrogolis (E1521)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Suspensijos švirkšte tinkamumo laikas

Nustatyta, kad 2 valandas 25 °C temperatūroje laikomo vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta.

Kai tik suspensija įtraukiama į švirkštą, injekciją reikia suleisti kuo greičiau. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuleidžiamas, už laikymą ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, nors galima laikyti iki 2 valandų. Palaikius ilgiau nei 2 valandas, vaistinį preparatą, švirkštą ir adatą reikia išmesti.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suleisti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuleidžiamas, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidarytas flakonas

Negalima užšaldyti.

Suspensija švirkšte

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje (žr. 6.3 skyrių).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo įranga

Rudo I tipo stiklo 3 ml flakonas su bromobutilo gumos kamščiu ir pilkos spalvos sandariu išoriniu aliuminio gaubteliu su oranžinės spalvos plastiko atlenkiamu dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas arba 25 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Tvirtai laikomą flakoną stipriai kratykite visas 10 sekundžių. Apverskite flakoną ir patikrinkite suspensiją. Ji turi būti vienalytė. Jei suspensija nėra vienalytė, flakoną dar kartą pakratykite. Jeigu matosi mažų oro burbuliukų, tai yra normalu.

Išsamios Aporetude injekcijos vartojimo ir tvarkymo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelyje (žr. skyrelį „Vartojimo instrukcijos“).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apretude 30 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabotegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 30 mg kabotegraviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 155 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos spalvos, ovalo formos, plėvele dengtos tabletės (maždaug 8,0 mm x 14,3 mm), kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV CTV“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Apretude skirtas vartoti profilaktiškai prieš ekspoziciją (PPrE) kartu su saugių lytinių santykių praktika, siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija lytiniu keliu riziką didelės rizikos grupės suaugusiems ir ne mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Apretude tabletes galima vartoti:

- įvadinei profilaktikai per burną Apretude toleravimui įvertinti prieš pradėdant leisti ilgai veikiančias Apretude injekcijas;
- PPrE per burną asmenims, kurie praleis suplanuotą apsilankymą kabotegraviro injekcijos dozei suleisti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Apretude turi skirti sveikatos priežiūros specialistas, turintis ŽIV PPrE patirties.

Prieš pradėdant vartoti kabotegravirą, asmenys turi būti ištirti atliekant ŽIV-1 testą (žr. 4.3 skyrių). Turi būti neigiami abu testai: kombinuotasis antigeno / antikūnų testas ir ŽIV RNR pagrįstas testas. Vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams rekomenduojama atlikti abu testus, net jei ŽIV RNR pagrįsto testo atsakymas bus gautas jau po kabotegraviro pavartojimo per burną. Jei nėra galimybių vykdyti kombinuotą testavimo strategiją, apimančią abu testus, testavimas turėtų būti vykdomas pagal vietines rekomendacijas.

Prieš pradėdant vartoti Apretude, reikia atidžiai atrinkti asmenis, kurie sutinka laikytis reikiamo dozavimo plano, ir paaiškinti atvykimo į suplanuotus apsilankymus susileisti dozę svarbą, mažinant užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija riziką.

Sveikatos priežiūros specialistas ir asmuo gali nuspręsti pradėti įvadinę profilaktiką per burną kabotegraviro tabletėmis toleravimui įvertinti prieš pradedant leisti Apretude injekcijas (žr. 1 lentelę) arba galima iš karto pradėti leisti Apretude injekcijas (žr. Apretude injekcijos PCS).

Dozavimas

Įvadinė profilaktika per burną

Jei vaistinis preparatas vartojamas įvadinei profilaktikai per burną, kabotegraviro tabletes reikia vartoti maždaug vieną mėnesį (bent 28 dienas), kad būtų įvertintas kabotegraviro toleravimas (žr. 4.4 skyrių). Reikia išgerti po vieną Apretude 30 mg tabletę, vieną kartą per parą valgant arba nevalgius.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimo planas

	Įvadinė profilaktika per burną
Vaistinis preparatas	1-ąjį mėnesį
Apretude	30 mg vieną kartą per parą

Dozavimas per burną praleidus kabotegraviro injekcijas

Jei neįmanoma išvengti ilgesnio kaip 7 parų po suplanuoto apsilankymo injekcijai suleisti vėlavimo, galima vartoti po vieną Apretude 30 mg tabletę vieną kartą per parą pakeičiant vieną suplanuotą apsilankymą injekcijai suleisti. Pirmąją geriamojo kabotegraviro (arba kitokio vaistinio preparato PPrE per burną dozę reikia išgerti, praėjus maždaug dviem mėnesiams (+/- 7 paros) po paskutiniosios kabotegraviro injekcijos suleidimo. Jei PPrE per burną trunka ilgiau nei du mėnesius, vietoj geriamojo kabotegraviro rekomenduojama skirti kitokį PPrE planą.

Injekcinės dozės suleidimą reikia atnaujinti tą dieną, kai baigiamos gerti kabotegraviro dozės per burną arba per 3 dienas po šios datos (žr. Apretude injekcijos PCS).

Praleistos dozės

Praleidus Apretude tablečių dozę, asmuo turėtų kuo greičiau išgerti praleistą dozę, jei iki kitos dozės vartojimo laiko yra daugiau kaip 12 valandų. Jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra mažiau kaip 12 valandų, praleistos dozės gerti nereikia, tik reikia toliau vartoti vaistinį preparatą pagal įprastą dozavimo planą.

Vėmimas

Jeigu asmuo per 4 valandas po Apretude tablečių išgėrimo vemia, reikia išgerti dar vieną Apretude tabletę. Jeigu asmuo vemia praėjus daugiau kaip 4 valandoms po Apretude tablečių išgėrimo, dar vienos tabletės gerti nereikia tol, kol neateis dozės vartojimo laikas pagal dozavimo planą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Senyviems asmenims dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie kabotegraviro vartojimą 65 metų ir vyresniems asmenims yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems pasireiškia nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasės pagal Child-Pugh), dozės koreguoti nereikia. Kabotegraviro tyrimų su asmenimis, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh), neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Skiriant asmeniui, kuriam yra diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kabotegravirą vartoti reikia atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems pasireiškia nesunkus (kreatinino klirensas nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) ar sunkus (kreatinino klirensas nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min. ir neatliekamos dializės (žr. 5.2 skyrių)) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti

neriekia. Kabotegraviro tyrimų su asmenimis, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga, kuriems skiriama pakeičiamoji inkstų terapija, neatlikta. Daugiau kaip 99 % kabotegraviro prisijungia prie baltymų, todėl nesitikima, kad dializė pakeistų kabotegraviro ekspoziciją. Skiriant asmeniui, kuriam taikoma pakeičiamoji inkstų terapija, kabotegravirą vartoti reikia atsargiai.

Vaikų populiacija

Kabotegraviro saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 35 kg, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Asmenys, kurių ŽIV-1 būklė nėra žinoma arba ŽIV-1 testas yra teigiamas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojimas kartu su rifampicinu, rifapentinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu ar fenobarbitaliu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji ŽIV-1 infekcijos prevencijos strategija

Apretude gali ne visada veiksmingai apsaugoti nuo ŽIV-1 infekcijos (žr. 5.1 skyrių). Per keletą valandų nuo įvadinės profilaktikos per burną pradžios yra pasiekiamos ir palaikomos su reikšmingu antivirusiniu aktyvumu susijusios kabotegraviro koncentracijos (daugiau kaip 4 kartus didesnės už atsižvelgiant į baltymų pakoreguotą slopinamąją koncentraciją [angl. *Protein Adjusted-Inhibitory Concentration, PA-IC90*], žr. 5.2 skyrių). Tikslus laikas nuo ŽIV-1 PPrE Apretude pradžios, per kurį pasiekama didžiausia apsauga nuo ŽIV-1 infekcijos, nežinomas.

Apretude turi būti skiriamas PPrE kaip dalis bendrosios ŽIV-1 infekcijos prevencijos strategijos, įskaitant kitų ŽIV-1 prevencijos priemonių naudojimą (pvz.: informacija apie ŽIV-1 būklę, reguliarius testavimas dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų, prezervatyvų naudojimas).

Apretude turėtų būti skiriamas tik siekiant sumažinti ŽIV-1 užsikrėtimo riziką asmenims, kurių ŽIV testas yra neigiamas (žr. 4.3 skyrių). Vartojant Apretude, reikia dažnai pakartotinai patvirtinti, kad asmuo nėra užsikrėęs ŽIV. Turi būti neigiami abu testai: kombinuotasis antigeno / antikūnų testas ir ŽIV RNR pagrįstas testas. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams rekomenduojama atlikti abu testus, net jei ŽIV RNR pagrįsto testo atsakymas bus gautas jau po pavartojimo per burną. Jei nėra galimybės vykdyti kombinuotą testavimo strategiją, apimančią abu testus, testavimas vartojant Apretude turėtų būti vykdomas pagal vietines rekomendacijas.

Jei pasireiškia ūminę virusinę infekciją atitinkantys klinikiniai simptomai ir įtariama nesena (< 1 mėn.) ŽIV-1 ekspozicija, ŽIV-1 būklę reikia patvirtinti dar kartą.

Galimo atsparumo rizika

Galimas atsparumo kabotegravirui atsiradimo pavojus, jei asmuo užsikrėtė ŽIV-1 prieš vartojant kabotegravirą, kabotegraviro vartojimo metu arba po kabotegraviro vartojimo nutraukimo. Siekiant sumažinti šią riziką, būtina pakartotinai dažnai patvirtinti ŽIV-1 neigiamą būklę. Turi būti neigiami abu testai: kombinuotasis antigeno / antikūnų testas ir ŽIV RNR pagrįstas testas. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams rekomenduojama atlikti abu testus, net jei ŽIV RNR pagrįsto testo atsakymas bus gautas jau po pavartojimo per burną. Jei nėra galimybės vykdyti kombinuotą testavimo strategiją, apimančią abu testus, testavimas turėtų būti vykdomas pagal vietines rekomendacijas.

Asmenims, kuriems diagnozuojama ŽIV-1 infekcija, reikia nedelsiant pradėti antiretrovirusinę terapiją (ART).

Vien tik Apretude vartojimas nėra visavertis ŽIV-1 gydymo planas, o kai kuriems vien tik Apretude vartojusiems asmenims, kuriems nebuvo aptikta ŽIV-1 infekcijos, atsirado ŽIV-1 atsparumo gydymui mutacijų.

Nutraukus kabotegraviro vartojimą tiems asmenims, kuriems išlieka rizika užsikrėsti ŽIV, reikia apgalvotai skirti kitokią PPrE, kurią reikia pradėti per 2 mėnesius po paskutiniosios kabotegraviro injekcijos.

Gydytojo nurodymų laikymosi svarba

Siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 riziką ir galimą atsparumo atsiradimą, asmenys turėtų būti periodiškai konsultuojami, kad griežtai laikytųsi rekomenduojamo įvadinės profilaktikos per burną dozavimo plano.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Gauta labai retų pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono [Stevens-Johnson] sindromą [SJS] bei toksiinę epidermio nekrolizę [TEN]), susijusias su kabotegraviro vartojimu, kurios gali kelti pavojų gyvybei ar būti mirtinos.

Skiriant vaistinių preparatų, pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsiranda odos reakcijų. Atsiradus šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti kabotegraviro vartojimą ir apsvarstyti alternatyvią PPrE formą (jeigu reikia). Jei pacientui vartojant kabotegravirą pasireiškė pavojinga reakcija (pvz., SJS arba TEN), šiam pacientui daugiau niekada nebus galima vėl vartoti kabotegraviro.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie su integrazės inhibitorių, įskaitant kabotegravirą, vartojimu susijusias padidėjusio jautrumo reakcijas. Tokioms reakcijoms yra būdingas išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų pažeidimą. Atsiradus padidėjusio jautrumo požymių ar simptomų (įskaitant, bet neapsiribojant sunkiu išbėrimu ar su karščiavimu susijusiu išbėrimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslelėmis, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, hepatitu, eozinofilija ar angioneurozine edema), Apretude ir kitų įtartinų vaistinių preparatų vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą, ir skirti atitinkamą gydymą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Hepatotoksiškumas

Buvo pranešta apie nedideliam skaičiui kabotegravirą vartojančių asmenų, kuriems prieš pradedant vartojimą buvo diagnozuota arba neišaiškinta kepenų liga, pasireiškusi toksiškai poveiki kepenims (žr. 4.8 skyrių). Įvadinė profilaktika kabotegraviru per burną buvo tirta klinikinių tyrimų metu, siekiant padėti nustatyti asmenis, kuriems gali kilti hepatotoksiškumo rizika.

Rekomenduojama klinikinė ir laboratorinė stebėseną ir, patvirtinus toksiškai poveikį kepenims, būtina nutraukti Apretude tablečių vartojimą ir gydyti, atsižvelgiant į klinikines indikacijas.

Paaugliai

Buvo pranešta, kad vartojant kabotegravirą, kilo minčių apie savižudybę ir buvo bandymų nusižudyti, ypač tiems, kurie prieš pradedant vartojimą, jau sirgo psichikos liga (žr. 4.8 skyrių). Nors klinikiniai tyrimai nerodo, kad paaugliams psichikos ligos pasireikštų dažniau, palyginti su suaugusiais tiriamaisiais, atsižvelgiant į paauglių populiacijos pažeidžiamumą, prieš paaugliams skiriant Apretude

ir periodiškai Apretude vartojimo metu, paauglius reikia konsultuoti ir gydyti, atsižvelgiant į klinikines indikacijas.

Sąveika su vaistiniaisiais preparatais

Būtinas atsargumas Apretude tabletes skiriant kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie gali mažinti vaistinio preparato ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių).

Daugiavalenčių katijonų turinčius antacidinius vaistinius preparatus rekomenduojama gerti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki ar praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Apretude tablečių išgėrimo (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis kabotegraviro farmakokinetikai

Daugiausiai kabotegraviro metabolizuojama veikiant uridindifosfatgliukuronoziltransferazei (UGT) 1A1 ir mažesniu mastu – veikiant UGT1A9. Numatoma, kad stipriai UGT1A1 ar UGT1A9 sužadinantys vaistiniai preparatai mažins kabotegraviro koncentracijas plazmoje ir dėl to gali būti nepakankamas jo veiksmingumas (žr. 4.3 skyrių ir toliau esančią 2 lentelę). Išgerto kabotegraviro vidutiniai ploto po koncentracijų laiko atžvilgiu kreivė (angl. *area under the plasma drug concentration-time curve*, AUC), didžiausios koncentracijos (C_{max}) ir koncentracijos vartojimo intervalo pabaigoje (C_{tau}) rodmenys asmenų, kurių organizme UGT1A1 veikiamas metabolizmas yra silpnas ir atitinka didžiausią klinikinį UGT1A1 slopinimą, organizme buvo iki 1,5 karto didesni (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama nekeisti kartu su UGT1A1 inhibitoriais vartojamo Apretude dozės.

Kabotegraviras yra P–glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas, visgi daug jo prasiskverbia per membranas, todėl nesitikima, kad pakistų kartu su P-gp ar BCRP inhibitoriais vartojamo vaistinio preparato absorbcija.

Kabotegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Kabotegraviras neveikė midazolamo (prototipinis citochromo P450 (CYP) 3A4 substratas) farmakokinetikos *in vivo*. Kabotegraviras nesužadino CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 *in vitro*.

Kabotegraviras slopino organinių anijonų pernašos baltymus (angl. *the organic anion transporter*, OAT) OAT1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) ir OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$) *in vitro*. Kabotegraviras gali padidinti OAT1/3 substratų AUC iki maždaug 80 %, todėl skiriant vartoti kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie yra OAT1/3 substratai ir kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., metotreksatu), patartina būti atsargiems.

Remiantis tyrimų *in vitro* ir klinikinės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos duomenimis, nesitikima, kad kabotegraviras keistų kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų, įskaitant, proteazės inhibitorių, nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, integrazės inhibitorių, patekimo į ląstelę inhibitorių ar ibalizumabo koncentracijas.

Duomenys apie sąveiką su kitais vaistiniaisiais preparatais, pateikti 2 lentelėje, buvo gauti geriamojo kabotegraviro tyrimų metu (padidėjimas nurodytas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nėra – „↔“),

plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive – „ AUC “, didžiausia išmatuota koncentracija – „ C_{max} “, koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje – „ C_{τ} “).

2 lentelė. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
<i>ŽIV-1 antivirusiniai vaistiniai preparatai</i>		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius: etravirinas	Kabotegravio $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 1 \%$ $C_{max} \uparrow 4 \%$ $C_{\tau} \leftrightarrow 0 \%$	Etravirinas nesukėlė reikšmingo kabotegravio koncentracijos plazmoje pokyčio. Aporetude tablečių dozės keisti nereikia.
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius: rilpivirinas	Kabotegravio $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 12 \%$ $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C_{\tau} \uparrow 14 \%$ Rilpivirino $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 1 \%$ $C_{max} \downarrow 4 \%$ $C_{\tau} \downarrow 8 \%$	Rilpivirinas nesukėlė reikšmingo kabotegravio koncentracijos plazmoje pokyčio ir <i>vice versa</i> . Vartojant kartu, Aporetude ar rilpivirino dozės keisti nereikia.
<i>Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai</i>		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenitoinas Fenobarbitalis	Kabotegravio $\downarrow$	Metabolizmą sužadinantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai sumažinti kabotegravio koncentracijas plazmoje. Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antacidiniai vaistiniai preparatai</i>		
Antacidiniai vaistiniai preparatai (pvz., magnio, aliuminio ar kalcio)	Kabotegravio $\downarrow$	Kartu vartojami antacidiniai papildai gali mažinti išgerto kabotegravio absorbciją ir toks vartojimas nebuvo tirtas. Antacidinius preparatus, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių katijonų, rekomenduojama vartoti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki arba praėjus 4 valandoms po Aporetude išgėrimo (žr. 4.4 skyrių).
<i>Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai</i>		
Rifampicinas	Kabotegravio $\downarrow$ $AUC \downarrow 59 \%$ $C_{max} \downarrow 6 \%$	Rifampicinas reikšmingai sumažina kabotegravio koncentraciją plazmoje, o tai, tikėtina, gali mažinti gydomąjį poveikį. Kartu su rifampicinu vartojamo Aporetude dozavimo rekomendacijos nenustatytos ir todėl Aporetude vartojimas kartu su rifampicinu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	Kabotegravio $\downarrow$	Rifapentinas gali reikšmingai sumažinti kabotegravio koncentracijas plazmoje. Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas	Kabotegravio $\downarrow$ $AUC \downarrow 21 \%$ $C_{max} \downarrow 17 \%$ $C_{\tau} \downarrow 26 \%$	Rifabutinas reikšmingai nekeitė kabotegravio koncentracijos plazmoje. Dozės keisti nereikia.
<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis (EE) ir levonorgestrelis (LNG)	EE $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 2 \%$ $C_{max} \downarrow 8 \%$ $C_{\tau} \leftrightarrow 0 \%$	Kabotegraviras nesukelia reikšmingų etinilestradiolio ar levonorgestrelio koncentracijų plazmoje pokyčių. Kartu su Aporetude tabletėmis vartojamų geriamųjų kontraceptikų dozės keisti

	LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	nebūtina.
--	---	-----------

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Jeigu moteris planuoja nėštumą, turi būti aptartos PPrE Apretude pradėjimo ir (arba) nutraukimo nauda ir rizika.

Nėštumas

Duomenų apie kabotegraviro vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Kabotegraviro poveikis žmonių nėštumui nežinomas.

Kabotegraviras nesukėlė teratogeninio poveikio tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ar triušėmis metu, bet esant didesnėms ekspozicijoms už tas, kurios susidaro vartojant gydomąją dozę, pasireiškė toksinis poveikis gyvūnų reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Reikšmė žmogaus nėštumui nežinoma.

Apretude tablečių nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, tikėtina, kad kabotegraviras išsiskiria į motinos pieną, nors tyrimuose su žmonėmis tai nepatvirtinta.

Rekomenduojama, kad moterys žindytų tik tuo atveju, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie kabotegraviro poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kabotegraviro poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Asmenis reikia informuoti, kad vartojant Apretude tabletes, buvo pranešta apie galvos svaigimą, somnolenciją ir nuovargį. Sprendžiant apie gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į asmens klinikinę būklę ir Apretude tablečių sukeltos nepageidaujamos reakcijos pobūdį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Remiantis HPTN 083 tyrimo duomenimis, nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo: galvos skausmas (17 %) ir viduriavimas (14 %).

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias HPTN 084 tyrimo metu buvo pranešta dažniausiai, buvo: galvos skausmas (23 %) ir transaminazių aktyvumo padidėjimas (19 %).

Gauta pranešimų apie su kabotegravio vartojimu susijusias SNOR: SJS ir TEN (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Kabotegravio nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos III fazės klinikinių tyrimų (HPTN 083 ir HPTN 084) metu ir remiantis po vaistinio preparato patekimo į rinką gautais duomenimis. HPTN 083 tyrimo metu koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 65 savaitės ir 2 dienos (nuo 1 dienos iki 156 savaitių ir 1 dienos), bendra kabotegravio ekspozicija – 3 231 asmens metų. HPTN 084 tyrimo metu koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 64 savaitės ir 1 diena (nuo 1 dienos iki 153 savaitių ir 1 dienos), bendra kabotegravio ekspozicija – 2 009 asmens metų.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė suaugusiesiems ir paaugliams vartojant kabotegravį, yra išvardytos 3 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

MedDRA organų sistemų klasės (OSK)	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas*
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nenormalūs sapnai Nemiga Depresija Nerimas
	Nedažnas	Bandymas nusižudyti; mintys apie savižudybę (ypač asmenims, kurie prieš pradedant vartojimą, jau sirgo psichikos liga)
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Galvos svaigimas
	Nedažnas	Somnolencija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
	Dažnas	Pykinimas Pilvo skausmas ¹ Dujų kaupimasis virškinimo trakte Vėmimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Hepatotoksiškumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas ²
	Nedažnas	Dilgėlinė* Angioneurozinė edema*
	Labai retas	Stivenso ir Džonsono sindromas*, toksinė epidermio nekrolizė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas ³
	Dažnas	Nuovargis Negalavimas
Tyrimai	Labai dažnas	Transaminazių aktyvumo padidėjimas

	Nedažnas	Kūno masės padidėjimas Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas
--	----------	--

¹ Pilvo skausmas apima išvardytą *MedDRA* pageidautinų sąvokų grupę: viršutinės pilvo dalies skausmas ir pilvo skausmas.

² Išbėrimas apima išvardytą *MedDRA* pageidautinų sąvokų grupę: išbėrimas, eritematozinis išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežtintysis išbėrimas.

³ Karščiavimas apima išvardytą *MedDRA* pageidautinų sąvokų grupę: karščiavimas ir karščio pojūtis.

* Žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kūno masės padidėjimas

41-ąją ir 97-ąją HPTN 083 tyrimo savaitėmis kabotegravirą vartojusių dalyvių kūno masės padidėjimo mediana buvo atitinkamai 1,2 kg (tarpkvartilinis intervalas [angl. *Interquartile Range, IQR*] -1,0, 3,5; n = 1 623) ir 2,1 kg (*IQR*; -0,9, 5,9; n = 601), palyginti su pradine, o vartojusių tenofoviro dizoproksilio fumaratą (TDF) / emtricitabiną (FTC) grupėje kūno masės padidėjimo mediana buvo atitinkamai 0,0 kg (*IQR* -2,1, 2,4, n = 1 611) ir 1,0 kg (*IQR*; -1,9, 4,0; n = 598), palyginti su pradine.

41-ąją ir 97-ąją HPTN 084 tyrimo savaitėmis kabotegravirą vartojusių dalyvių kūno masės padidėjimo mediana buvo atitinkamai 2,0 kg (*IQR* 0,0, 5,0; n = 1 151) ir 4,0 kg (*IQR*; 0,0, 8,0; n = 216), palyginti su pradine, o vartojusių tenofoviro dizoproksilio fumaratą (TDF) / emtricitabiną (FTC) grupėje kūno masės padidėjimo mediana buvo atitinkamai 1,0 kg (*IQR* -1,0, 4,0; n = 1 131) ir 3,0 kg (*IQR*; -1,0, 6,0; n = 218), palyginti su pradine.

Laboratorinių biocheminių rodmenų pokyčiai

Remiantis HPTN 083 ir HPTN 084 tyrimų duomenimis, panašiai daliai dalyvių kabotegraviro ir TDF / FTC grupėse buvo stebėtas kepenų transaminazių (ALT / AST) aktyvumo padidėjimas ir didžiausias aktyvumo padidėjimas po pradinio rodmens dažniausiai buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnio. Remiantis HPTN 083 tyrimo duomenimis, kabotegravirą vartojusių dalyvių, kurių didžiausias ALT aktyvumo padidėjimas po pradinio rodmens buvo 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio, skaičius, palyginti su dalyvių TDF / FTC grupėje skaičiumi, buvo atitinkamai 40 (2 %), palyginti su 44 (2 %), o 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimas buvo nustatytas atitinkamai 68 asmenims (3 %), palyginti su 79 (3 %). Remiantis HPTN 084 tyrimo duomenimis, kabotegravirą vartojusių dalyvių, kurių didžiausias ALT aktyvumo padidėjimas po pradinio rodmens buvo 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio, skaičius, palyginti su dalyvių TDF / FTC grupėje skaičiumi, buvo atitinkamai 12 (< 1 %), palyginti su 18 (1 %), o 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimas buvo nustatytas atitinkamai 15 asmenų (< 1 %), palyginti su 14 (< 1 %).

Keletas dalyvių abejose (kabotegraviro ir TDF / FTC) grupėse dėl pasireiškusių AST ar ALT aktyvumo padidėjimo nepageidaujamų reakcijų nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Remiantis HPTN 083 tyrimo duomenimis, vartojimą dėl ALT aktyvumo padidėjimo nutraukė 29 (1 %) dalyviai kabotegraviro grupėje, palyginti su 31 (1 %) dalyviu TDF / FTC grupėje, o vartojimą dėl AST aktyvumo padidėjimo nutraukė 7 (< 1 %), palyginti su 8 (< 1 %). Remiantis HPTN 084 tyrimo duomenimis, vartojimą dėl ALT aktyvumo padidėjimo nutraukė 12 (< 1 %) dalyvių kabotegraviro grupėje, palyginti su 15 (< 1 %) dalyvių TDF / FTC grupėje, o vartojimo nutraukimo dėl AST padidėjimo atvejų nebuvo.

Paaugliai

Remiantis dviejų atviru būdu daugelyje centrų atliktų klinikinių tyrimų (HPTN 083-01 ir HPTN 084-01), kuriuose dalyvavo ir kabotegravirą vartojo 64 ŽIV neužsikrėtę rizikos grupės paaugliai (įtraukimo į tyrimą metu jų kūno masė buvo ≥ 35 kg) duomenimis, naujų saugumo problemų paaugliams, palyginti su saugumo duomenimis suaugusiesiems, kurie vartojo kabotegravirą ŽIV-1 PPrE HPTN 083 ir HPTN 084 tyrimų metu, nenustatyta.

Remiantis *MOCHA* tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV užsikrėtę paaugliai (ne jaunesni kaip 12 metų, kurių kūno masė – ≥ 35 kg), vartojantys foninę kombinuotąją antiretrovirusinę terapiją, 16-os savaitės duomenų analize, nebuvo pastebėta naujų saugumo problemų paaugliams, pradėjusiems vartoti kabotegravirą per burną ir vėliau tęsusiems vartojimą leidžiant kabotegraviro injekcijas ($n = 29$), palyginti su saugumo duomenimis, nustatytais suaugusiems (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo perdozavus *Apretude* nėra. Jeigu buvo perdozuota vaistinio preparato, prireikus, asmeniui turi būti skiriamas palaikomasis gydymas tinkamai stebint.

Žinoma, kad daug kabotegraviro prisijungia prie plazmos baltymų. Todėl dializė greičiausiai nepadės pašalinti vaistinio preparato iš organizmo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antivirusinis vaistinis preparatas sisteminiam vartojimui, integrazės inhibitorius. ATC kodas – J05AJ04

Veikimo mechanizmas

Kabotegraviras, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro, slopina ŽIV integrazę ir blokuoja retrovirusų deoksiribonukleino rūgšties (DNR) grandinės pernašos etapą integracijos proceso, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui, metu.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje

Kabotegravirui būdingas antivirusinis aktyvumas prieš laukinio tipo ŽIV-1 laboratorines padermes: vidutinė kabotegraviro koncentracija, kuri yra būtina, kad virusų koncentracija periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cell, PBMC*) sumažėtų 50 procentų (EC_{50}), yra 0,22 nM, 293T ląstelėse – 0,74 nM ir MT-4 ląstelėse – 0,57 nM. Įrodyta, kad kabotegravirui būdingas antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje prieš 24 ŽIV-1 klinikinius izoliatus (po tris kiekvieno M grupės A, B, C, D, E, F ir G potipio ir 3 O grupės): EC_{50} prieš ŽIV-1 reikšmių kitimo sritis nuo 0,02 nM iki 1,06 nM. Kabotegraviro EC_{50} prieš tris ŽIV-2 klinikinius izoliatus reikšmių kitimo sritis – nuo 0,10 nM iki 0,14 nM.

Antivirusinis aktyvumas vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Nė vienas vaistinis preparatas, pasižymintis antivirusiniu aktyvumu prieš ŽIV, nėra kabotegraviro antivirusinio poveikio antagonistas (*in vitro* tyrimai buvo atlikti, vartojant kartu su rilpivirinu, lamivudinu, tenofoviru ir emtricitabinu).

Atsparumas in vitro

Izoliacija, naudojant laukinio tipo ŽIV-1, ir aktyvumas prieš atsparias padermes: persėjant IIIB padermės virusus 112 dienų, virusų, kurių atžvilgiu kabotegraviro EC_{50} būtų padidėjusi daugiau kaip 10 kartų, nepastebėta. Persėjant laukinio tipo ŽIV-1 (su T124A polimorfizmu) terpėse su kabotegraviru, atsirado toliau išvardytų atsparumo integrazėms (IN) mutacijų: Q146L (pokyčio kartais

kitimo sritis – 1,3–4,6), S153Y (pokyčio kartais kitimo sritis – 2,8–8,4) ir I162M (pokytis kartais = 2,8). Kaip nurodyta pirmiau, T124A aptikimas rodo prieš gydymą jau buvusio mažumos varianto, kurio jautrumas kabotegravirui nesiskiria, selekciją. Persėjant laukinio tipo ŽIV-1 su NL-432 terpėje, kurioje yra 6,4 nM kabotegravirui, amino rūgščių seka integrazės srityje per 56 parų laikotarpį nepakito.

Tiriant daugybę mutantų, buvo pastebėta, kad didžiausias pokytis kartais yra tų mutantų, kurie turi Q148K ar Q148R. E138K/Q148H lėmė jautrumo kabotegravirui sumažėjimą 0,92 karto, bet esant E138K/Q148R, jautrumas sumažėjo 12 kartų, o E138K/Q148K atveju jautrumas kabotegravirui sumažėjo 81 kartą. Esant G140C/Q148R ir G140S/Q148R, jautrumas kabotegravirui sumažėjo atitinkamai 22 ir 12 kartų. Tuo tarpu N155H jautrumo kabotegravirui nepakeitė, o N155H/Q148R atveju jautrumas kabotegravirui sumažėjo 61 kartą. Kiti daugybiniai mutantai, kurių jautrumo pokytis kartais (PK) buvo nuo 5 iki 10, yra: T66K/L74M (PK = 6,3), G140S/Q148K (PK = 5,6), G140S/Q148H (PK = 6,1) ir E92Q/N155H (PK = 5,3).

Atsparumas in vivo

HPTN 083

Remiantis pirmine HPTN 083 tyrimo duomenų analize, kabotegravirui grupėje buvo užregistruota 13 užsikrėtimo infekcija atvejų, o tenofoviro dizoproksilio fumarato (TDF) / emtricitabino (FTC) grupėje – 39 užsikrėtimo infekcija atvejai. Penkiais (5) atvejais kabotegravirui grupėje užsikrėtimas infekcija buvo nustatytas, leidžiant kabotegravirui PPrE injekcijas, iš kurių 4 dalyviams injekcijos buvo suleistos laiku ir 1 dalyviui viena injekcija buvo suleista ne pagal planą. Penkiais (5) atvejais užsikrėtimas infekcija buvo nustatytas, praėjus 6 ar daugiau mėnesių po paskutiniosios kabotegravirui PPrE dozės. Trimis (3) atvejais užsikrėtimas infekcija buvo nustatytas įvadinės profilaktikos per burną laikotarpiu.

ŽIV genotipą ir fenotipą buvo bandyta nustatyti per pirmąjį apsilankymą, kurio metu ŽIV virusų koncentracija (viruso krūvis) buvo didesnis nei 500 kopijų/ml. Tarp 13 užsikrėtimo infekcija atvejų kabotegravirui grupėje, 4 dalyviams buvo aptikta atsparumo *INSTI* mutacijų. Trims (3) iš 4 dalyvių TDF / FTC grupėje, kuriems buvo nustatytas atsparumas nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) (įskaitant 3, kuriems buvo nustatytas atsparumas kelių klasių vaistiniams preparatams), buvo aptikta M184V/I ir vienas turėjo K65R.

Nė vienas iš 5 dalyvių, kurie užsikrėtė infekcija po ilgą kabotegravirui vartojimo pertrauką, neturėjo atsparumo integrazės grandinės pernašos inhibitoriams (angl. *integrase strand transfer inhibitor*, *INSTI*) mutacijų. Nė vienam iš 5 dalyvių, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija buvo tik 770 kopijų/ml, nepavyko nustatyti nei genotipo, nei fenotipo. Vienam iš likusių 4 dalyvių nepavyko nustatyti integrazės fenotipo. Likusių 3 dalyvių jautrumas buvo išlikęs visiems *INSTI*.

Trys dalyviai užsikrėtė infekcija įvadinės profilaktikos per burną laikotarpiu prieš pradedant leisti kabotegravirui injekcijas. Vienas dalyvis, kurio plazmoje buvo neišmatuojamos kabotegravirui koncentracijos, neturėjo atsparumo *INSTI* mutacijų ir turėjo išlikusį jautrumą visiems *INSTI*. Du dalyviai, kurių plazmoje buvo išmatuojamos kabotegravirui koncentracijos, turėjo atsparumo *INSTI* mutacijų. Pirmasis dalyvis turėjo atsparumo *INSTI* mutacijas E138E/K, G140G/S, Q148R ir E157Q. Integrazės fenotipo nustatyti nepavyko. Antrasis dalyvis turėjo atsparumo *INSTI* mutacijas E138A ir Q148R. Šis virusas buvo atsparus kabotegravirui (pokytis kartais = 5,92), bet buvo jautrus dolutegravirui (pokytis kartais = 1,69).

Penki dalyviai užsikrėtė ŽIV-1, nepaisant laiku suleistų kabotegravirui injekcijų 4 dalyviams ir vienam dalyviui suleidus vieną injekciją ne pagal planą. Dviejų dalyvių viruso koncentracija buvo per maža, kad būtų galima analizuoti. Trečiasis dalyvis neturėjo atsparumo *INSTI* mutacijų per pirmąjį viremijos nustatymo (17-ąją savaitę), bet turėjo R263K po 112 ir 117 dienų. Nors po 112 dienų fenotipo nustatyti nepavyko, 117 dienos fenotipas parodė, kad šis virusas yra jautrus ir kabotegravirui (pokytis kartais = 2,32), ir dolutegravirui (pokytis kartais = 2,29). Ketvirtasis dalyvis turėjo atsparumo *INSTI* mutacijas G140A ir Q148R. Fenotipas pasižymėjo atsparumu kabotegravirui (pokytis kartais = 13), bet buvo jautrus dolutegravirui (pokytis kartais = 2,09). Penktasis dalyvis atsparumo *INSTI* mutacijų neturėjo.

Be 13 atvejų, kuriais buvo užsikręsta infekcija, dar vienas dalyvis buvo užsikrėtęs ŽIV-1 įtraukimo į tyrimą metu ir tuo metu neturėjo atsparumo *INSTI* mutacijų, vis dėlto po 60 dienų jam buvo aptiktos atsparumo *INSTI* mutacijos E138K ir Q148K. Fenotipo nustatyti nepavyko.

Po pradinės analizės buvo atliktas išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas, siekiant tiksliau apibūdinti ŽIV infekcijos laiką. Buvo nustatyta, kad vienu iš 13 užsikrėtimo infekcija atvejų, kai užsikrėtė dalyviai, kuriems injekcijos buvo suleistos laiku, yra jau buvusi infekcija.

HPTN 084

Remiantis pradine HPTN 084 tyrimo duomenų analize, kabotegraviro grupėje buvo užregistruota 4 užsikrėtimo infekcija atvejai, o TDF) / FTC grupėje – 36 užsikrėtimo infekcija atvejai.

Dviem (2) atvejais kabotegraviro grupėje infekcijos buvo nustatytos leidžiant injekcijas. Vienam dalyviui buvo pavėluotai suleistos 3 kabotegraviro injekcijos ir abiem atvejais buvo nesilaikoma profilaktikos kabotegraviru per burną plano.

Du užsikrėtimo infekcija atvejai buvo nustatyti po paskutiniosios per burną vartojamo kabotegraviro dozės. Abu dalyviai nesilaikė profilaktikos kabotegraviru per burną plano. Vieno dalyvio pirmasis pozityvaus ŽIV testo nustatymo apsilankymas buvo praėjus maždaug 11 savaičių po įtraukimo į tyrimą, o kito – praėjus 57 savaitėms po įtraukimo į tyrimą.

ŽIV genotipą buvo bandyta nustatyti per pirmąjį apsilankymą, kurio metu ŽIV viruso koncentracija buvo didesnė nei 500 kopijų/ml (pirmasis viremijos nustatymo apsilankymas). Yra žinomi 3 iš 4 kabotegraviro grupės dalyvių ŽIV genotipavimo duomenys. Pagrindinių atsparumo *INSTI* mutacijų nenustatyta.

Yra žinomi ŽIV genotipavimo duomenys 33 iš 36 infekcijos atvejų TDF / FTC grupėje. Vienas dalyvis turėjo pagrindinę atsparumo NATI mutaciją (M184V). Šis dalyvis taip pat turėjo atsparumo NATI mutaciją K103N. Devyni kiti dalyviai turėjo atsparumo nenuklotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI) mutacijų (7 turėjo vien tik K103N arba kartu su E138A ar P225H; 1 turėjo vien tik K101E; 1 turėjo vien tik E138K).

Po pirminės analizės buvo atliktas išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas, siekiant tiksliau apibūdinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija laiką. Buvo nustatyta, kad 1 iš 4 užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija atvejų, kuriais užsikrėtė kabotegravirą vartojantys dalyviai, yra jau buvusi infekcija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PPRe kabotegraviru veiksmingumas buvo tirtas dviejų keliuose centruose atliktų III fazės atsitiktinių imčių (1:1) dvigubai koduotų dviejų grupių kontroliuojamųjų tyrimų metu. Kabotegraviro veiksmingumas buvo palygintas su kasdien per burną vartojamų tenofoviro dizoproksilio fumarato (TDF) / emtricitabino (FTC) veiksmingumu.

Dalyviams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti kabotegravirą, iš pradžių buvo skirtas įvadinis kabotegraviro dozavimas per burną: po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę ir placebo per parą ne ilgiau kaip 5 savaites, po to buvo leidžiamos kabotegraviro injekcijos į raumenis (i. m. injekcija: viena 600 mg injekcija 1-ąjį ir 2-ąjį mėnesiais, vėliau – kas 2 mėnesius ir po vieną placebo tabletę per parą). Dalyviams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti TDF / FTC, iš pradžių vartojo 300 mg TDF / 200 mg FTC per burną ir placebo ne ilgiau kaip 5 savaites, po to buvo vartojama 300 mg TDF / 200 mg FTC per parą per burną ir placebo (i. m.) injekcija (3 ml, 20 % lipidinė injekcinė emulsija 1-ąjį ir 2-ąjį mėnesiais, vėliau – kas 2 mėnesius).

HPTN 083

Remiantis HPTN 083 ne prastesnio vaistinio preparato poveikio tyrimo duomenimis, 4 566 *cis* lyties vyrų ir *trans* lyties moterų, turinčių lytinių santykių su vyrais, atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1

buvo suskirstyti į grupes ir jiems dvigubai koduotu būdu buvo paskirta vartoti arba kabotegraviro (n = 2 281), arba TDF / FTC (n = 2 285) tiriamąjį vaistinį preparatą iki 153-iosios savaitės.

Pradedant tyrimą, dalyvių amžiaus mediana buvo 26 metai, 12 % jų buvo *trans* lyties moterys, 72 % – ne baltųjų rasės, 67 % – jaunesni kaip 30 metų ir mažiau kaip 1 % dalyvių buvo vyresni kaip 60 metų.

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo užsikrėtimo ŽIV infekcija atvejų dažnis dalyvių, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti kabotegravirą per burną ir leisti kabotegraviro injekcijas, grupėje, palyginti su TDF / FTC (koreguota dėl ankstyvo nutraukimo) vartojimo per burną grupe. Pirminė duomenų analizė atkleidė kabotegraviro pranašumą, palyginti su TDF / FTC: užsikrėtimo ŽIV infekcija rizikos sumažėjimas 66 %, rizikų santykis (95 % PI) 0,34 (0,18, 0,62). Atlikus tolesnius tyrimus, paaiškėjo, kad vienu iš infekcijos, kuria buvo užsikrėsta vartojant kabotegravirą, atveju buvo jau buvusi infekcija, todėl užsikrėtimo infekcija rizikos sumažėjimas, palyginti su TDF / FTC, yra 69 % (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis: užsikrėtimo ŽIV infekcija atvejų skaičiaus palyginimas HPTN 083 tyrimo atsitiktinių imčių fazės metu (*mITT*, išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas)

	Kabotegraviras (N = 2 278)	TDF / FTC (N = 2 281)	Pranašumo p-reikšmė
Asmens metų	3 211	3 193	
Nauji užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija atvejai (sergamumas per 100 asmens metų)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Rizikų santykis (95 % PI)	0,31 (0,16, 0,58)		p = 0,0003

¹ Po pradinės analizės buvo atliktas išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas, siekiant tiksliau apibūdinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija laiką. Buvo nustatyta, kad vienu iš 13 užsikrėtimo infekcija atvejų, kuriais užsikrėtė kabotegravirą vartojantys dalyviai, yra jau buvusi infekcija. Pradinės analizės pradinis rizikų santykis (95 % PI) yra 0,34 (0,18, 0,62).

Visų pogrupių analizių duomenys atitiko bendrąjį apsauginį poveikį, nes dalyviai, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į kabotegraviro vartojimo grupę, rečiau užsikrėtė ŽIV-1 infekcija, palyginti su dalyviais, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į TDF / FTC vartojimo grupę (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija dažnis pogrupiuose HPTN 083 tyrimo metu (*mITT*, išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas)

Pogrupis	Kabotegraviras Sergamumas per 100 asmens metų	Kabotegra viras Asmens metai	TDF / FTC Sergamumas per 100 asmens metų	TDF / FTC Asmens metai	RS (95 % PI)
Amžius					
< 30 metų	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 metų	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08, 1,84)
Lytis					
MSM	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
Rasė (JAV)					
Juodaodžiai	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Ne juodaodžiai	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
Regionas					

JAV	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07, 0,60)
Lotynų Amerika	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17, 1,35)
Azija	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

MSM = angl. *cisgender men who have sex with men* = cis lyties vyrai, turintys lytinių santykių su vyrais.

TGW = angl. *transgender women who have sex with men* = trans lyties moterys, turinčios lytinių santykių su vyrais.

HPTN 084

HPTN 084 pranašesnio vaistinio preparato poveikio tyrimo metu 3 224 cis lyties moterys atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo suskirstytos į grupes ir joms buvo paskirta koduotu būdu vartoti arba kabotegravirą (n = 1 614), arba TDF / FTC (n = 1 610) tiriamąjį vaistinį preparatą iki 153-iosios savaitės.

Pradedant tyrimą, dalyvių amžiaus mediana buvo 25 metai, daugiau kaip 99 % jų buvo ne baltųjų rasės, daugiau kaip 99 % jų buvo cis lyties ir 49 % buvo jaunesnės kaip 25 metų, vyriausia – 45 metų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo užsikrėtimo ŽIV infekcija atvejų dažnis dalyvių, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta kabotegravirą per burną ir leisti kabotegravirą injekcijas, grupėje, palyginti su TDF / FTC (koreguota dėl ankstyvo nutraukimo) vartojimo per burną grupe. Pirminė duomenų analizė atskleidė kabotegravirą pranašumą ($p < 0,0001$), palyginti su TDF / FTC: užsikrėtimo ŽIV infekcija rizikos sumažėjimas 88%, rizikų santykis (95 % PI) 0,12 (0,05, 0,31). Atlikus tolesnius tyrimus, paaiškėjo, kad 1 iš infekcijų, kuriomis buvo užsikrėsta vartojant kabotegravirą, atveju buvo jau buvusi infekcija, todėl užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija rizikos sumažėjimas, palyginti su TDF / FTC, yra 90 % (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. HPTN 084 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis: užsikrėtimo ŽIV infekcija atsitiktinių imčių fazės metu atvejų skaičiaus palyginimas (mITT, išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas)

	Kabotegraviras (N = 1 613)	TDF / FTC (N = 1 610)	Pranašumo p-reikšmė
Asmens metai	1 960	1 946	
Nauji užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija atvejai (sergamumas per 100 asmens metų)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Rizikų santykis (95 % PI)	0,10 (0,04, 0,27)		$p < 0,0001$

¹ Po pradinės analizės buvo atliktas išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas, siekiant tiksliau apibūdinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija laiką. Buvo nustatyta, kad 1 iš 4 užsikrėtimo infekcija atvejų, kuriais užsikrėtė kabotegravirą vartojantys dalyviai, yra jau buvusi infekcija. Pirminės analizės metu nustatytas pradinis rizikų santykis buvo koreguotas dėl ankstyvo nutraukimo (95 % PI) ir yra 0,12 (0,05, 0,31).

Iš anksto suplanuotos pogrupių analizės duomenys atitiko bendrąjį apsauginį poveikį: dalyvių, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į kabotegravirą vartojimo grupę, grupėje užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija dažnis buvo mažesnis, palyginti su dalyviais, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į TDF / FTC grupę (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija dažnis pogrupiuose HPTN 084 tyrimo metu (mITT, išplėstinis retrospektyvusis virusologinis tyrimas)

Pogrupis	Kabotegraviras	Kabotegraviras Asmens metai	TDF / FTC	TDF / FTC Asmens metai	RS (95 % PI)

	Sergamumas per 100 asmens metų		Sergamumas per 100 asmens metų		
Amžius					
< 25 metų	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03, 0,46)
≥ 25 metų	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02, 0,49)
KMI					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04, 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00, 0,93)

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ŽIV-1 infekcijos profilaktikos Apretude injekcijomis tyrimų su jaunesniais kaip 12 metų vaikais duomenis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kabotegraviro farmakokinetinės savybės sveikų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų organizme yra panašios ir visose populiacijose buvo stebėtos panašios absorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas ir ekskrecija. Buvo stebėtas vidutinis kabotegraviro farmakokinetikos kintamumas. Remiantis I fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, duomenimis, AUC , C_{max} bei C_{tau} rodmenų biologinio kintamumo koeficientas (angl. *Coefficient of Biological Variation*, CVb %) tarp tiriamųjų sveikų tiriamųjų tyrimuose kito nuo 26 iki 34 %. Kintamumas to paties tiriamojo organizme (CVw %) yra mažesnis už kintamumą skirtingų asmenų organizme.

8 lentelė. Farmakokinetikos rodmenys kabotegravirą vartojant per burną vieną kartą per parą suaugusiems

Dozavimo fazė	Dozavimo planas	Geometrinis vidurkis (5-asis, 95-asis procentiliai) ¹		
		$AUC_{(0-tau)}$ ² ($\mu g \cdot val./ml$)	C_{max} ($\mu g/ml$)	C_{tau} ($\mu g/ml$)
Įvadinė profilaktika per burną ³	30 mg vieną kartą per parą	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

¹ Farmakokinetikos (FK) parametų rodmenys buvo pagrįsti individualiais vėlesnės (angl. *post-hoc*) analizės įverčiais, remiantis FK populiacijoje modeliais, remiantis III fazės gydymo tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų duomenimis.

² tau – tai dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną.

³ Įvadinės profilaktikos per burną farmakokinetikos parametų rodmenys atitinka pusiausvyros apykaitos sąlygas.

Absorbcija

Per burną pavartotas kabotegraviras yra greitai absorbuojamas, laikotarpio, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), mediana – 3 valandos po dozės tablečių forma išgėrimo. Dozuojant vieną kartą per parą, farmakokinetikos pusiausvyros apykaita pasiekama 7-ą parą.

Kabotegravirą galima vartoti valgant arba nevalgius. Kabotegraviro biologinis įsisavinamumas nepriklauso nuo maisto sudėties: labai riebus maistas padidino kabotegraviro $AUC_{(0-\infty)}$ 14 % ir padidino C_{max} 14 %, palyginti su rodmenimis nevalgius. Toks padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

Absoliutus kabotegraviro biologinis įsisavinamumas nenustatytas.

Pasiskirstymas

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, daug (maždaug > 99 %) kabotegraviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Išgėrus tablečių per burną, vidutinis tariamasis išgertos medžiagos pasiskirstymo tūris (V_z/F) plazmoje yra 12,3 l. Nustatytas kabotegraviro V_c/F žmogaus plazmoje buvo 5,27, o V_p/F – 2,43 l. Tokie tūrio rodmenys, kartu atsižvelgus į didelį F , rodo tam tikrą kabotegraviro pasiskirstymą užląsteliniam tarpe.

Kaip buvo pastebėta tyrimo su sveikais dalyviais metu ($n = 15$), kabotegraviro aptinkama moteriškuose ir vyriškuose lytiniuose organuose po vienos 600 mg i. m. injekcijos. Kabotegraviro koncentracijų mediana 3-ąją parą (anksčiausiai paimtas audinių mėginys farmakokinetikos tyrimui) gimdos kaklelio audinyje buvo 0,49 µg/ml, gimdos kaklelio ir makšties skysčiuose – 0,29 µg/ml, makšties audiniuose – 0,37 µg/ml, tiesiosios žarnos audiniuose – 0,32 µg/ml ir tiesiosios žarnos skysčiuose – 0,69 µg/ml ir yra didesnės už $PA-IC_{90}$ *in vitro*.

In vitro, kabotegraviras nėra organinių anijonų pernašos poli-peptidų (angl. *organic anion transporting polypeptide*, *OATP*) *OATP1B1*, *OATP2B1*, *OATP1B3* ar organinių katijonų pirmojo nešiklio (angl. *organic cation transporter 1*, *OCT1*) substratas.

Biotransformacija

Daugiausia kabotegraviro yra metabolizuojama veikiant UGT1A1, mažesnė dalis – veikiant UGT1A9. Kabotegraviras yra pagrindinė cirkuliuojanti medžiaga plazmoje ir sudarė daugiau kaip 90 % viso plazmoje aptikto radioaktyvaus anglies kiekio. Pavartojus vaistinio preparato per burną, žmogaus organizme daugiausia kabotegraviro eliminuojama metabolizmo būdu. Tik maža dalis nepakitusio kabotegraviro eliminuojama per inkstus (< 1 % dozės). Keturiasdešimt septyni procentai visos išgertos dozės šalinama iš organizmo su išmatomis nepakitusio kabotegraviro pavidalu. Nežinoma, visą ar dalį šio kiekio sudaro neabsorbuotas nepakitęs vaistinis preparatas ar žarnų spindyje iš su tulžimi išsiskyrusio gliukuronido susiformavusi pirminė veiklioji medžiaga. Pastebėta, kad iš dvylikapirštės žarnos paimtuose tulžies mėginiuose yra kabotegraviro. Kai kuriuose, bet ne visuose iš dvylikapirštės žarnos paimtuose tulžies mėginiuose taip pat buvo metabolito gliukuronido. Dvidešimt septyni procentai visos išgertos dozės pašalinama su šlapimu, daugiausia metabolito gliukuronido pavidalu (75 % su šlapimu šalinamos radioaktyvios medžiagos, 20 % visos dozės).

Kabotegraviras nėra kliniškai reikšmingas toliau išvardytų fermentų ir pernašos baltymų inhibitorius: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ir UGT2B17, P-gp, krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, *BCRP*), tulžies druskų šalinimo siurblio (angl. *bile salt export pump*, *BSEP*), *OCT1*, *OCT2*, *OATP1B1*, *OATP1B3*, daugelio vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklio (angl. *multidrug and toxin extrusion transporter*,) *MATE1*, *MATE2-K*, atsparumo daugeliui vaistų baltymo (angl. *multidrug resistance protein*, *MRP*) *MRP2* arba *MRP4*.

Eliminacija

Kabotegraviro vidutinis terminalinės fazės pusinės eliminacijos laikas – 41 val., o tariamasis klirensas (CL/F) – 0,21 l per valandą.

Polimorfizmas

Remiantis tyrimų metu gautų sveikų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų duomenų metaanalize, ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų, turinčių UGT1A1 genotipą, susijusį su menku kabotegraviro metabolizmu, organizme kabotegraviro AUC , C_{max} ir C_{tau} pusiausvyros apykaitos sąlygomis po ilgai veikiančios injekcijos suleidimo buvo vidutiniškai 1,2 karto didesni, palyginti su tiriamųjų, turinčių genotipą, susijusį su normaliu metabolizmu veikiant UGT1A1. Šie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Dozės keisti tiriamiesiems dėl UGT1A1 polimorfizmo nereikia.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingo lyties poveikio kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl, atsižvelgiant į lytį, dozės keisti nereikia.

Rasė

Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos rasės poveikio kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl atsižvelgiant į rasę, dozės keisti nereikia.

Kūno masės indeksas (KMI)

Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingo KMI poveikio kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl atsižvelgiant į KMI, dozės keisti nereikia.

Paaugliai

Farmakokinetikos populiacijoje analizė neatskleidė kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų dalyvių paauglių ir ŽIV-1 infekuotų bei neinfekuotų suaugusiųjų, įtrauktų į kabotegraviro vystymo programą, organizme, todėl dozės keisti paaugliams, kurie sveria 35 kilogramus ar daugiau, nereikia.

9 lentelė. Farmakokinetikos rodmenys po kabotegraviro pavartojimo per burną vieną kartą per parą ir pradėjus leisti bei toliau leidžiant injekcijas į raumenis kas 2 mėnesius paaugliams nuo 12 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų paaugliams (≥ 35 kg)

Dozavimo fazė	Dozavimo planas	Geometrinis vidurkis (5-asis, 95-asis procentiliai) ^a		
		$AUC_{(0-\tau)}$ ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Įvadinė profilaktika per burną ^c	30 mg vieną kartą per parą	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

^a Farmakokinetikos (FK) parametrų rodmenys buvo pagrįsti individualiais aposteriorinės (angl. *post-hoc*) analizės įverčiais, remiantis populiacijos FK modeliais ŽIV-1 infekuotų paauglių ($n = 147$), sveriančių 35,2–98,5 kg, ir ŽIV neužsikrėtusių paauglių ($n = 62$), sveriančių 39,9–167 kg, populiacijose.

^b τ – tai dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną.

^c Įvadinės profilaktikos per burną farmakokinetikos parametrų rodmenys atitinka pusiausvyros apykaitos būsenos duomenis.

Vaikai

Kabotegraviro farmakokinetikos savybės ir dozavimo rekomendacijos jaunesniems kaip 12 metų vaikų populiacijos asmenims, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 35 kg, nenustatytos.

Senyvi žmonės

Kabotegraviro farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingo amžiaus poveikio kabotegraviro ekspozicijai neparodė. Duomenų apie kabotegraviro farmakokinetikos savybes vyresnių kaip 65 metų asmenų organizme yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems yra diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min. ir neatliekamos dializės), ir atitinkamų sveikų tiriamųjų organizmuose nepastebėta. Asmenims, kuriems yra diagnozuotas nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai neatliekamos dializės), dozės keisti nereikia. Kabotegraviro tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems yra diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir atitinkamų sveikų tiriamųjų organizmuose nepastebėta. Asmenims, kuriems yra diagnozuotas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A

arba B klasės pagal Child-Pugh), dozės keisti nereikia. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal Child-Pugh) poveikis kabotegraviro farmakokinetikai netirtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogenezė ir mutagenezė

Atliekant tyrimus *in vitro* su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis bei tyrimą *in vivo* su graužikų mikrobranduoliais, kabotegraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio. Ilgalaikių tyrimų su pelėmis ar žiurkėmis duomenimis, kabotegraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Žiurkėms girdant iki 1 000 mg/kg kabotegraviro per parą dozes (daugiau kaip 20 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 30 mg per parą dozę per burną, organizme), poveikio patinų ar patelių vislumui nepastebėta.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų duomenimis, nebuvo nustatyta nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims po kabotegraviro sugirdymo vaikingoms triušėms, kurioms buvo vartotos iki 2 000 mg/kg per parą dozės (0,66 karto besiskirianti ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme), sukėlusios toksinį poveikį patelei, ar vaikingoms žiurkėms, kurioms buvo vartotos iki 1 000 mg/kg per parą dozės (daugiau kaip 30 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme). Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėta vaisiaus augimo pokyčių (sumažėjusi kūno masė) vartojant 1 000 mg/kg per parą dozę. Tyrimai su vaikingomis žiurkėmis parodė, kad kabotegraviras prasiskverbia per placentą ir jo galima aptikti vaisiaus audiniuose.

Prenatalinių ir postnatalinių (PPN) tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vartojant kartotines kabotegraviro dozes, gimdymo veikla prasidėdavo vėliau, padaugėjo negyvagimių ir padidėjo atsivestų jauniklių mirtingumas vartojant 1 000 mg/kg per parą dozę (daugiau kaip 30 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme). Mažesnė 5 mg/kg per parą kabotegraviro dozė (maždaug 10 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme) nebuvo susijusi su gimdymo vėlavimu ar atsivestų jauniklių mirtingumu. Tyrimų su triušiais ir žiurkėmis duomenimis, jeigu jauniklis buvo atsivedamas per cezario pjūvio operaciją, poveikio išgyvenamumui nebuvo. Atsižvelgiant į santykinę ekspoziciją, šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Kartotinių dozių toksiškumas

Ilgalaikio gydymo didelėmis kartotinėmis kasdienėmis kabotegraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas, atlikus kartotinių geriamųjų dozių toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis (26 savaitių trukmės) ir beždžionėmis (39 savaitių trukmės). Su vaistiniu preparatu susijusio nepageidaujamo poveikio žiurkėms ar beždžionėms vartojant atitinkamai iki 1 000 mg/kg per parą ar 500 mg/kg per parą dozes, nebuvo.

Remiantis 14 ir 28 parų toksiškumo tyrimų su beždžionėmis duomenimis, buvo stebėtas poveikis virškinimo traktui (kūno masės sumažėjimas, vėmimas, skystos ar vandeningos išmatos ir nuo vidutinės iki sunkios dehidratacijos), kuris pasireiškė dėl lokalaus vartojamo vaistinio preparato poveikio, o ne dėl sisteminio toksiškumo.

Remiantis 3 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis duomenimis, kabotegravirą suleidžiant kas mėnesį po oda (iki 100 mg/kg dozės injekcija po oda), kas mėnesį į raumenis (iki 75 mg/kg dozė) arba kas savaitę po oda (100 mg/kg dozės injekcija po oda), nepageidaujamo poveikio ar naujų toksinio poveikio organų taikinių nepastebėta (ekspozicijos daugiau kaip 49 kartus didesnės už ekspoziciją žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 600 mg dozę į raumenis, organizme).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Hipromeliozė (E464)

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis (E1521)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltos spalvos DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu propileno uždoriu, su indukcinio šiluminio sandarinimo įdėklų, padengtu polietilenu. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvelės dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1760/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

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

Plėvele dengta tabletės

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas APRETUDE į valstybių narių rinkas, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Papildant įprastą rizikos mažinimo veiklą, mokomosios medžiagos tikslas – mažinti ŽIV serokonversijos, atsparumo atsiradimo ir medikamentinio gydymo klaidų riziką, įskaitant APRETUDE vartojančių asmenų nedrausmingumą laikantis gydytojo nurodymų, didinant informuotumą apie šią riziką ir teikiant rekomendacinę informaciją vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams bei rizikos grupei priklausantiems asmenims.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką pateikiamas APRETUDE, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie turėtų skirti, ir (arba) rizikos grupės asmenys, kurie turėtų vartoti APRETUDE, turėtų galimybę susipažinti ir (arba) jiems būtų pateiktas šis mokomųjų priemonių paketas, kurį sudaro išvardyti elementai.

- Vadovas gydytojams, kurie skiria vaistinių preparatų
- Vadovas rizikos grupės asmenims
- Kontrolinis sąrašas gydytojams, kurie skiria vaistinių preparatų
- Priminimo kortelė rizikos grupės asmenims

Toliau pateikiamos pagrindinės papildomų rizikos mažinimo priemonių, susijusių su APRETUDE vartojimu profilaktiškai prieš ekspoziciją (PPrE), žinutės.

Gydytojams, kurie skiria vaistinių preparatų, skirtame vadove turi būti šie išvardyti elementai

- Išsami informacija apie APRETUDE vartojimą profilaktiškai prieš ekspoziciją kaip dalį bendrosios ŽIV-1 infekcijos prevencijos strategijos, įskaitant kitų ŽIV-1 prevencijos priemonių naudojimą (pvz., informacija apie paciento ŽIV-1 būklę, reguliarius testavimas dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų, prezervatyvų naudojimas).
- Priminimas, kad APRETUDE turi būti vartojamas tik siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 riziką asmenims, kurių ŽIV testas yra neigiamas.
- Kad vartojant APRETUDE, kiekvieno vėlesnio apsilankymo metu turi būti pakartotinai patvirtinama, kad asmens ŽIV testas yra neigiamas.
- Jei atsiranda klinikinių simptomų, kurie būdingi ūminei virusinei infekcijai, ir įtariama nesena (< 1 mėn.) ŽIV-1 ekspozicija, ŽIV-1 būklė turėtų būti patvirtinta iš naujo.
- Išsami informacija apie galimą atsparumo APRETUDE atsiradimo riziką, jei asmuo užsikrečia ŽIV-1 prieš pradėdamas vartoti arba vartodamas APRETUDE arba po APRETUDE vartojimo nutraukimo.
- Antiretrovirusinės terapijos (ART) pradėjimo svarbą tais ŽIV-1 užsikrėtimo atvejais, kai asmeniui įtariama arba yra patvirtinta ŽIV-1 diagnozė.
- Kad APRETUDE vartojimas nėra pilnavertis ART planas ŽIV-1 infekcijai gydyti, o vien APRETUDE vartojusiems ŽIV-1 infekcija užsikrėtusiems, bet nediagnozuotiems asmenims, atsirado atsparumo gydymui ŽIV mutacijų.
- Kad nutraukus APRETUDE injekcijas tiems asmenims, kuriems išlieka rizika užsikrėsti ŽIV, reikia apgalvoti kitokias neilgalaikio poveikio PPrE formas, kurias reikia pradėti taikyti per 2 mėnesius po paskutiniosios APRETUDE injekcijos.
- Kad svarbu periodiškai konsultuoti rizikos grupės asmenis, kad jie griežtai laikytųsi rekomenduojamo APRETUDE dozavimo ir (arba) apsilankymų plano, siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 ir galimo atsparumo atsiradimo rizikas.

Kontroliniame sąrašė gydytojams, kurie skiria vaistinį preparatą, pateikiami priminimai apie įvertinimus ir konsultavimą pradinio ir vėlesnių apsilankymų metu, įskaitant

- Atlikti testą, kad būtų patvirtinta ŽIV-1 neigiama būklė kiekvieno vėlesnio apsilankymo injekcijai suleisti metu, siekiant sumažinti atsparumo APRETUDE atsiradimo riziką.
- ŽIV-1 būklę reikia patvirtinti dar kartą, jei atsiranda klinikinių simptomų, būdingų ūminei virusinei infekcijai, ir įtarus nesena (< 1 mėn.) ŽIV-1 ekspoziciją.
- Pradėti antiretrovirusinę terapiją (ART) tais atvejais, kai ŽIV-1 užsikrėtusiam asmeniui įtariama arba patvirtinta ŽIV-1 diagnozė.
- Aptarti ir pakartotinai pabrėžti, kaip svarbu laikytis rekomenduojamo APRETUDE dozavimo ir (arba) apsilankymų plano, kad būtų sumažinta ŽIV-1 užsikrėtimo ir galimo atsparumo gydymui atsiradimo rizika.
- Apibendrinti ir pakartoti, kad profilaktika APRETUDE prieš ekspoziciją yra dalis bendrosios ŽIV-1 infekcijos prevencijos strategijos, kuri apima ir kitų ŽIV-1 prevencijos priemonių naudojimą (pvz., informaciją apie ŽIV-1 būklę, reguliary testavimą dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų, prezervatyvų naudojimą).
- Apsvarstyti kitokias neilgalaikio poveikio PPrE formas nutraukus APRETUDE injekcijų leidimą tiems asmenims, kuriems išlieka užsikrėtimo ŽIV rizika, kurios turėtų būti pradėtos taikyti per 2 mėnesius nuo paskutiniosios APRETUDE injekcijos.

Rizikos grupės asmenims skirtame vadove turi būti šie išvardyti elementai

Svarbi informacija, kurią rizikos grupės asmenys turi žinoti prieš pradedant vartoti ir vartojant APRETUDE bei nutraukus APRETUDE vartojimą:

- Reikalavimas, kad profilaktika APRETUDE prieš ekspoziciją turi būti dalis bendrosios prevencijos nuo ŽIV-1 infekcijos strategijos, įskaitant kitų ŽIV-1 prevencijos priemonių naudojimą (pvz., informacija apie ŽIV-1 būklę, reguliary testavimas dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų, prezervatyvų naudojimas).
- Priminimas, kad APRETUDE turėtų būti vartojamas tik siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 riziką asmenims, kurių ŽIV testas yra neigiamas.
- Vartojant APRETUDE profilaktiškai prieš ekspoziciją, kiekvieno vėlesnio apsilankymo metu reikia dar kartą patvirtinti, kad ŽIV testas yra neigiamas.
- Svarbu informuoti gydytoją, jei įtariama nesena (< 1 mėn.) ŽIV-1 ekspozicija.
- Vieno APRETUDE vartojimas nesuformuoja pilno ŽIV-1 gydymo plano.
- Būtina griežtai laikytis dozavimo ir (arba) apsilankymų plano, siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 ir galimo atsparumo atsiradimo riziką.
- Apsvarstyti kitokias neilgalaikio poveikio PPrE formas nutraukus APRETUDE vartojimą, jeigu išlieka užsikrėtimo ŽIV rizika.

Rizikos grupės asmenims skirtoje priminimo kortelėje turi būti nurodyti šie išvardyti elementai:

- Apsilankymo, kurio metu asmuo turi susileisti kitą APRETUDE injekciją, data.
- Priminimas, kaip svarbu griežtai laikytis dozavimo ir (arba) apsilankymų plano, siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 ir galimo atsparumo atsiradimo riziką.
- Priminimas, kad profilaktika APRETUDE prieš ekspoziciją yra dalis bendrosios prevencijos nuo ŽIV-1 infekcijos strategijos, įskaitant kitų ŽIV-1 prevencijos priemonių naudojimą (pvz., informacija apie ŽIV-1 būklę, reguliary testavimas dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų, prezervatyvų naudojimas).

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ – 600 MG INJEKCIJA****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aporetude 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 600 mg kabotegraviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, polisorbato 20, makrogolio ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Turinys: 1 flakonas

Turinys: 25 flakonai

3 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į raumenis.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 600 MG INJEKCIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Apretude 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras
i. m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ – TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Apretude 30 mg plėvele dengtos tabletės
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg kabotegraviro (natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1760/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

apretude

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Apretude 30 mg plėvele dengtos tabletės
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg kabotegraviro (natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/23/1760/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Apretude 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija kabotegraviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Apretude ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš leidžiant Apretude
3. Kaip suleisti Apretude
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Apretude
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Apretude ir kam jis vartojamas

Apretude sudėtyje yra veikliosios medžiagos kabotegraviro. Kabotegraviras priklauso integrazės inhibitoriais (INI) vadinamų antiretrovirusinių vaistų grupei.

Apretude vartojamas, siekiant apsaugoti nuo ŽIV-1 infekcijos suaugusiuosius ir paauglius, sveriančius ne mažiau kaip 35 kg ir turinčius didesnę riziką užsikrėsti infekcija. Tai vadinama **profilaktika prieš ekspoziciją (PPRE, žr. 2 skyrių)**. Vaistą vartoti reikia laikantis saugesnių lytinių santykių praktikos, pavyzdžiui, naudoti prezervatyvus.

2. Kas žinotina prieš leidžiant Apretude

Apretude vartoti draudžiama

- jeigu Jums kada nors buvo pasireiškę sunkus odos bėrimas, odos lupimasis, pūslelės ir (arba) burnos opos;
- jeigu yra **alergija (padidėjęs jautrumas)** kabotegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų **ŽIV testas yra teigiamas** arba nežinote, ar esate užsikrėtę ŽIV. Apretude gali padėti sumažinti riziką užsikrėsti ŽIV tik iki užsikrėtimo. Prieš vartojant Apretude, **turite pasitikrinti atlikdami testą**, ar nesate užsikrėtę ŽIV;
- jeigu **vartojate bet kurį toliau nurodytą vaistą**:
 - *karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis* (vaistai, kuriais gydoma epilepsija ar vartojami priepuolių profilaktikai);
 - *rifampicinas ar rifapentinas* (vaistai, kuriais gydoma tam tikra bakterinė infekcija, pavyzdžiui, tuberkuliozė).

Šie vaistai mažina Apretude veiksmingumą sumažindami Apretude kiekį kraujyje.

➔ Jeigu galvojate, kad tai tinka Jums, **pasakykite savo gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vien tik Apretude vartojimas gali neapsaugoti nuo ŽIV infekcijos.

ŽIV infekcija plinta lytinio kontakto su žmogumi, kuris yra užsikrėtęs ŽIV, būdu arba galima užsikrėsti per infekuotą kraują. Nors Apretude sumažina užsikrėtimo infekcija riziką, tačiau vartodami šį vaistą, vis tiek galite užsikrėsti ŽIV.

Siekiant dar labiau sumažinti riziką užsikrėsti ŽIV, reikėtų imtis ir kitų priemonių.

- Gydytojui nurodžius, **pasitikrinkite atlikdami testus** dėl kitų lytiniu keliu plintančių infekcijų. Šios infekcijos palengvina užsikrėtimą ŽIV.
- **Naudokite prezervatyvus** oraliinių ar prasiskverbiamųjų lytinių santykių metu.
- Neduokite kitiems ir pakartotinai nenaudokite adatų ar kitų švirkštimo ar vaistų vartojimo priemonių.
- Nesidalykite asmeniniais daiktais, ant kurių gali būti kraujo ar kūno skysčių (pvz., skutimosi peiliukais ar dantų šepetėliais).

Aptarkite su gydytoju, kokių papildomų atsargumo priemonių reikia imtis, kad dar labiau sumažintumėte riziką užsikrėsti ŽIV.

Sumažinkite riziką užsikrėsti ŽIV

Jei užsikrėsite ŽIV, kils atsparumo šiam vaistui rizika. Tai reiškia, kad vaistas neapsaugos nuo ŽIV infekcijos. Siekiant sumažinti šią riziką ir išvengti užsikrėtimo ŽIV, svarbu, kad Jūs:

- **būtinai atvyktumėte į suplanuotus apsilankymus** susileisti Apretude injekciją. Pasitarkite su savo gydytoju, jei ketinate nutraukti injekcijas, nes tai gali didinti riziką užsikrėsti ŽIV infekcija. Jeigu nutraukėte vartojimą arba vėluojate susileisti Apretude injekciją, turėsite vartoti kitų vaistų ar imtis kitų atsargumo priemonių, kad sumažintumėte užsikrėtimo ŽIV ir galimo virusų atsparumo gydymui atsiradimo riziką;
- **atliktumėte ŽIV testus**, kai tai padaryti nurodo gydytojas. Turite reguliariai atlikti testus, kad įsitikintumėte, jog nesate užsikrėtę ŽIV-1 vartodami Apretude;
- **nedelsdami pranešumėte savo gydytojui**, jei manote, kad užsikrėtėte ŽIV (galite sirgti į gripą panašia liga). Gydytojas gali pageidauti atlikti daugiau testų, kad įsitikintų, jog Jūs vis dar nesate užsikrėtę ŽIV (testas vis dar yra neigiamas).

Apretude injekcija yra ilgai veikiantis vaistas

Nutraukus Apretude injekcijų leidimą, kabotegraviras išliks Jūsų organizme iki vienerių metų po paskutiniosios injekcijos suleidimo ar ilgiau, **bet to nepakaks, kad apsaugotų Jus nuo užsikrėtimo infekcija.**

Svarbu, kad atvyktumėte į suplanuotus apsilankymus susileisti Apretude injekciją. Pasitarkite su gydytoju, jei ketinate nutraukti PPrE.

Nutraukus Apretude injekcijų leidimą, Jums gali tekti vartoti kitus vaistus, kad sumažintumėte riziką užsikrėsti ŽIV infekcija, arba imtis kitų saugių lytinių santykių priemonių.

Kepenų veiklos sutrikimai

Jeigu yra pasireiškęs kepenų veiklos sutrikimas, apie tai pasakykite gydytojui. Gali tekti Jus atidžiai stebėti. *(Taip pat žr. 4 skyriuje skyrelį „Nedažnas šalutinis poveikis“).*

Paaugliams

Gydytojas su Jumis aptars Jūsų psichikos sveikatą prieš vartojant Apretude ir jo vartojimo metu. Pasakykite gydytojui, jei turite psichikos sveikatos problemų. Gali prireikti Jus atidžiau stebėti *(Taip pat žr. 4 skyrių).*

Sunki odos reakcija:

Labai retais atvejais buvo pranešta apie pavojingas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę), susijusias su Apretude vartojimu. Jeigu pastebėjote kurį nors su šiomis pavojingomis odos reakcijomis susijusį simptomą, nutraukite Apretude vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Alerginė reakcija

Apretude sudėtyje yra kabotegraviro, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama *padidėjusio jautrumo reakcija*. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Apretude.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikai ir paaugliai

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 35 kg, nes tyrimų su tokiais asmenimis neatlikta.

Kiti vaistai ir Apretude

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Kai kurie vaistai gali keisti Apretude poveikį arba paskatinti šalutinio poveikio atsiradimą. Be to, Apretude gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį.

Apretude vartoti negalima su kai kuriais kitais vaistais, kurie gali turėti įtakos vaisto veikimui (žr. 2 skyriuje skyrelį „Apretude vartoti draudžiama“). Tokie vaistai yra:

- *karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis* (vaistai, kuriais gydoma epilepsija ar vartojami priepuolių profilaktikai);
- *rifampicinas ar rifapentinas* (vaistai, kuriais gydoma tam tikra bakterinė infekcija, pavyzdžiui, tuberkuliozė).

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate:

- **rifabutiną** (vaistas, kuriuo gydoma tam tikra bakterinė infekcija, pavyzdžiui, tuberkuliozė). Apretude injekcijas Jums gali tekti leisti dažniau.

➔ Jeigu vartojate šį vaistą, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia atlikti papildomas patikras.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš suleidžiant šį vaistą, pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Apretude nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Apretude poveikis nėštumui nežinomas. Pasakykite gydytojui, jeigu galite pastoti, planuojate susilaukti vaikų arba pastojote. Nenutraukite apsilankymų, kad būtų suleistas Apretude, nepasitarusi su gydytoju. Gydytojas įvertinas naudos Jums ir pavojaus Jūsų vaisiui santykį pradedant leisti ir toliau leidžiant Apretude.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Apretude sudėtyje esančios medžiagos patenka į motinos pieną. Vis dėlto, tikėtina, kad kabotegraviras gali patekti į motinos pieną dar 12 mėnesių po paskutiniosios Apretude injekcijos.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti kūdikį, turite pasitarti su gydytoju. Gydytojas įvertinas naudos Jums ir pavojaus Jūsų kūdikiui santykį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Apretude gali sukelti galvos svaigimą ir kitokių šalutinių poveikių, dėl kurio gali sumažėti Jūsų budrumas.
➔ **Vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima**, nebent esate įsitikinę, kad nesate taip paveikti.

3. Kaip suleisti Apretude

Šis vaistas vartojamas suleidžiant 600 mg injekciją. Slaugytojas arba gydytojas suleis Apretude į Jūsų sėdmenų raumenį.

Prieš leidžiant Apretude, **turi būti neigiamas Jūsų ŽIV testas**.

Pirmoji ir antroji Apretude dozės bus suleistos, darant tarp jų vieno mėnesio pertrauką. Po antrosios dozės suleidimo bus leidžiama po vieną Apretude injekciją kas 2 mėnesius.

Prieš pradėdant leisti Apretude injekcijas, Jūs ir Jūsų gydytojas galite nuspręsti pirmiau vartoti kabotegraviro tabletes (tai yra vadinamasis *įvadinės profilaktikos per burną* laikotarpis). Įvadinės profilaktikos laikotarpis leidžia Jums ir Jūsų gydytojui įvertinti, ar tikslinga tęsti gydymą injekcijomis.

Jeigu nusprendėte pradėti gydymą tabletėmis,

- turite gerti po vieną 30 mg Apretude tabletę per parą maždaug vieną mėnesį;
- pirmoji injekcija turi būti suleista tą pačią dieną, kai išgeriama paskutinioji tabletė, arba ne vėliau kaip per 3 paras;
- po to injekcija bus leidžiama kas 2 mėnesius.

Injekcijų planas suleidžiant dozę kas 2 mėnesius

Kada	Koks vaistas
Pirmoji ir antroji injekcijos suleidžiamos, darant vieno mėnesio pertrauką tarp jų	Apretude 600 mg
Pradedant trečiąja injekcija, injekcijos leidžiamos kas du mėnesius	Apretude 600 mg

Ką daryti suleidus per didelę Apretude injekcijos dozę?

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad vaisto Jums bus suleista per daug. Jeigu nerimaujate, pasakykite gydytojui arba slaugytojui ir Jums bus suteikta reikiama pagalba.

Jeigu praleidote Apretude injekciją

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, kad suderintumėte naują apsilankymą.

Svarbu reguliariai atvykti į suplanuotus apsilankymus susileisti injekciją, kad sumažėtų rizika užsikrėsti ŽIV (žr. 2 skyrių). Jeigu galvojate nutraukti Apretude vartojimą, pasitarkite su gydytoju.

Pasakykite gydytojui, jeigu galvojate, kad negalėsite atvykti susileisti Apretude injekcijos įprastu laiku. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vartoti kabotegravio tabletes vietoj injekcijos tol, kol vėl galėsite susileisti Apretude injekciją.

Nenutraukite Apretude injekcijų suleidimo be gydytojo nurodymo.

Leiskitės Apretude injekcijas tol, kol rekomenduoja Jūsų gydytojas. Nenutraukite vartojimo, nebent tai padaryti nurodo Jūsų gydytojas. Jeigu nutrauksite vartojimą, pavojus užsikrėsti ŽIV bus išlikęs, todėl Jūsų gydytojas turės Jums paskirti kitą PPrE vaistą per 2 mėnesius po paskutiniosios Apretude injekcijos suleidimo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų simptomų, **nutraukite Apretude vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:**

- rausvos spalvos, neiškilios, į taikinį panašios arba apskritos dėmės ant liemens, dažnai su centre esančiomis pūslėmis, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos. Prieš atsirandant šiems pavojingiems odos bėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Tokios pavojingos odos reakcijos yra labai retos (gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000** asmenų).

Alerginės reakcijos

Apretude sudėtyje yra kabotegravio, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti pavojingą alerginę reakciją, vadinamą padidėjusio jautrumo reakcija.

Jeigu Jums pasireiškia kuris nors iš toliau išvardytų simptomų:

- odos išbėrimas;
- aukšta kūno temperatūra (*karščiavimas*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
- raumenų ar sąnarių skausmai;

➔ **iš karto kreipkitės į gydytoją.** Jūsų gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus Jūsų kepenų, inkstų ar kraujo būklei ištirti ir nurodyti Jums nutraukti Apretude vartojimą.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- reakcijos injekcijos vietoje
 - labai dažnas: skausmas (retais atvejais dėl jo laikinai gali būti sunku vaikščioti) ir diskomfortas, patinimas (sukietėjimas) ar gumbas (mazgelis);
 - dažnas: paraudimas (eritema), niežėjimas (niežulys), patinimas, karštis, nutirpimas (nejautra) ar kraujosruvų atsiradimas (gali atsirasti spalvos pakitimų, ar kraujo susikaupimo po oda);
 - nedažnas: pūlių susikaupimas (abscesas);
- karščio jutimas (karščiavimas);
- kepenų funkcijos pokyčiai (transaminazių aktyvumo padidėjimas), kurie išmatuojami atlikus kraujo tyrimus.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- depresija;
- nerimas;
- nenormalūs sapnai;
- miego sutrikimas (nemiga);
- galvos svaigimas;
- blogavimas (pykinimas);
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- dujų kaupimasis virškinimo trakte (meteorizmas);
- išbėrimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- energijos stoka (nuovargis);
- bendra bloga savijauta (bendrasis negalavimas).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- bandymas nusižudyti;
- mintys apie savižudybę (ypač asmenims, kurie anksčiau sirgo depresija ar turėjo psichinės sveikatos problemų);
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas);
- dilgėlinė (urtikarija);
- patinimas (angioneurozinė edema), kartais apimantis veidą ar burną, o tai apsunkina kvėpavimą;
- mieguistumo jautimas (somnolencija);
- kūno masės prieaugis;
- apsvaigimo jautimas injekcijos metu arba po injekcijos (vazovagalinės reakcijos). Dėl to galimas apalpinimas;
- kepenų pažeidimas (hepatotoksiškumas). Požymiai gali būti odos ir akių baltymų pageltimas, apetito netekimas, niežėjimas, pilvo jautrumas, šviesios spalvos išmatos ar neįprastai tamsus šlapimas;
- bilirubino (tai yra raudonųjų kraujo kūnelių irimo produktas, nustatomas atliekant kraujo tyrimus) koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba slaugytojui**.

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Apretude

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ ar „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Už tinkamą šio vaisto laikymą yra atsakingi gydytojas arba slaugytojas.

Negalima užšaldyti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Apretudė sudėtis

Veiklioji medžiaga yra kabotegraviras.

Kiekviename 3 ml flakone yra 600 mg kabotegraviro.

Pagalbinės medžiagos yra:

manitolis (E421)

polisorbatas 20 (E432)

makrogolis (E1521)

injekcinis vanduo

Apretudė išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kabotegraviras – tai nuo baltos iki šviesiai rausvos spalvos suspensija, tiekama rudo stiklo flakone su guminiu kamščiu ir sandariu išoriniu aliuminio gaubteliu su plastikiniu atlenkiamu dangteliu.

Registruotojas

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nyderlandai

Gamintojas

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ:
+ 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Tradename

600 mg

**prolonged-release
suspension for injection**

cabotegravir

For intramuscular use

Instructions for Use

3 mL

Apretude

pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

kabotegraviras

Leisti į raumenis

Vartojimo instrukcijos

3 ml

Apžvalga

Kiekvieno apsilankymo metu reikia suleisti vieną injekciją: 3 ml (600 mg) kabotegraviro.

Kabotegraviras yra suspensija, kurios nereikia papildomai skiesti ar ruošti.

Kabotegravirą reikia leisti tik į raumenis. Injekciją reikia suleisti sėdmenų srityje.

Pastaba. Rekomenduojama suleisti į vidurinį sėdmens raumenį (lot. *m. gluteus medius*).



Laikymo informacija

- Laikymo sąlygos nurodytos ant pakuotės.

Negalima užšaldyti.

Kaip paruošti injekciją

- 1 *Luer-Lock* švirkštas (5 ml)
- 1 *Luer-Lock* aspiracinė adata arba aspiracinis įtaisas (suspensijai ištraukti)

Kaip suleisti injekciją

- 1 papildoma 23 dydžio, 1,5 colio *Luer-Lock* adata (jeigu turite, naudokite adatą su apsauga)

Atsižvelkite į paciento sudėjimą ir vadovaukitės gydytojo nurodymu, kad pasirinktumėte tinkamo ilgio injekcinę adatą.

Jums taip pat prireiks

- Nesterilių pirštinių
- 2 spirituotų tamponėlių
- 1 marlės tampono
- Tinkamos talpyklės aštrioms atliekoms

Paruošimas

1. Apžiūrėkite flakoną

Patikrinkite tinkamumo laiką ir apžiūrėkite vaistą



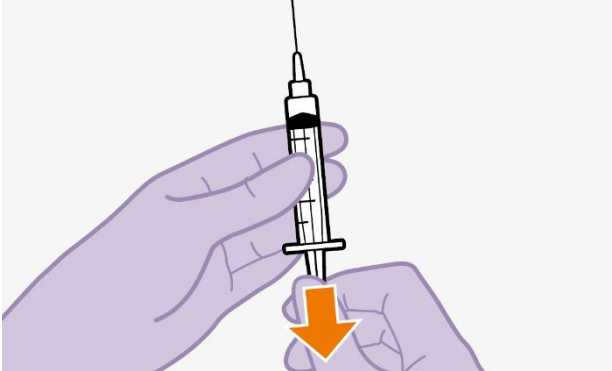
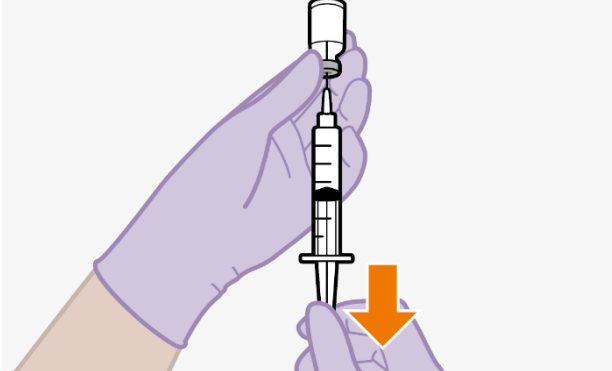
- Patikrinkite tinkamumo laiką

Tinkamumo laikui pasibaigus, vartoti **negalima**

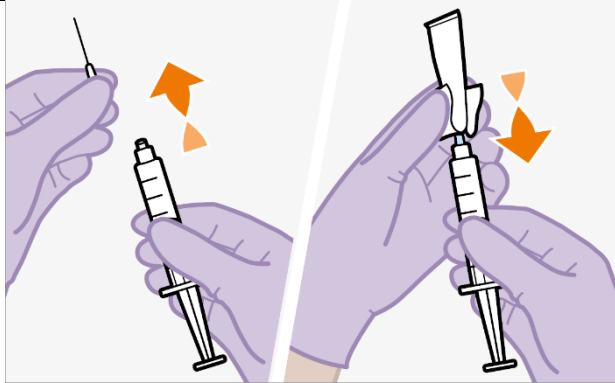
- Apžiūrėkite flakoną. Jei matote pašalinių dalelių, vaistinio preparato vartoti negalima.

Pastaba. Kabotegraviro flakonas yra rudo atspalvio stiklo.

2. Stipriai pakratykite

	• Tvirtai laikydami flakoną, stipriai pakratykite visas 10 sekundžių kaip pavaizduota. • Apverskite flakoną ir apžiūrėkite suspensiją. Ji turi būti vienalytė. Jeigu suspensija nėra vienalytė, flakoną pakratykite dar kartą. • Normalu matyti smulkius oro burbuliukus. • Nuimkite flakono dangtelį. • Nuvalykite guminį kamštelį spirituotu tamponėliu.  Nuvalyto guminio kamštelio negalima niekuo liesti.
3. Paruoškite švirkštą ir adatą	
	• Toliau ruoškitės injekcijai pagal vietines gaires. • Pavyzdžiui, uždėkite aspiracinę adatą ant švirkšto. • Rekomenduojama į flakoną įleisti 1 ml oro, kad būtų galima ištraukti reikiamą vaisto kiekį.
4. Lėtai įtraukite dozę	
	• Apvertę švirkštą ir flakoną, lėtai įtraukite kuo daugiau skysčio į švirkštą. Skysčio kiekis gali būti didesnis už dozę.  Pastaba. Patikrinkite, ar suspensija atrodo vienalytė: nuo baltos iki šviesiai rausvos spalvos.

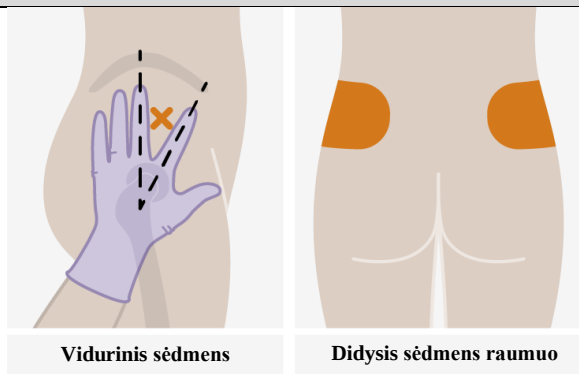
5. Uždėkite adatą



- Nuplėškite adatos pakuotės dalį taip, kad atsivertų adatos pagrindas.
- Laikydami švirkštą nukreiptą vertikaliai aukštyn, sujunkite švirkštą su injekcine adata.
- Pritvirtinkite injekcinę adatą.
- Nuimkite adatos pakuotę nuo adatos.

Injekcija

6. Paruoškite injekcijos vietą



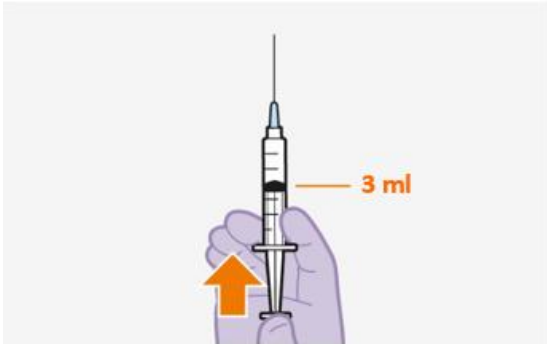
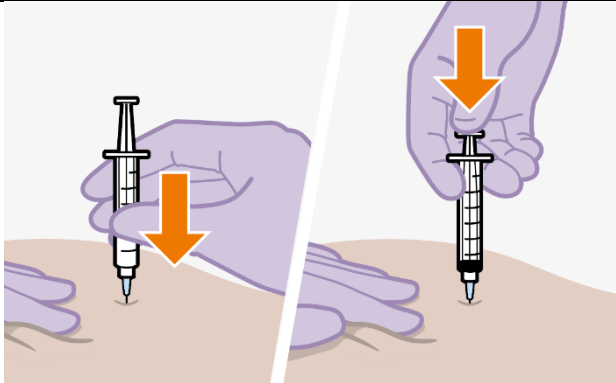
Vidurinis sėdmens

Didysis sėdmens raumuo

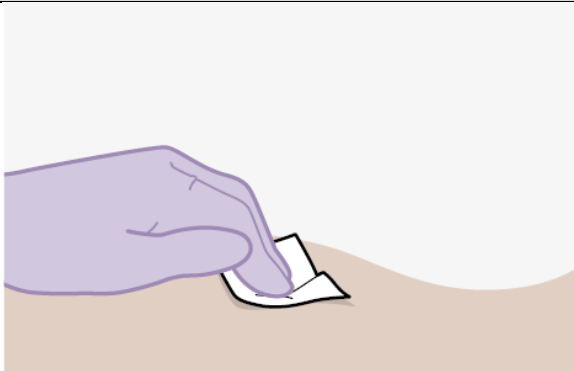
Injekcijas reikia suleisti į sėdmenų sritis.
Pasirinkite injekcijos vietą iš šių sričių:

- vidurinis sėdmens raumuo (lot. *m. gluteus medius* – rekomenduojama)
- didysis sėdmens raumuo (lot. *m. gluteus maximus* – viršutinis išorinis kvadrantas)

Pastaba. Skirtas leisti tik į sėdmenų raumenį.
Negalima leisti į veną.

7. Pašalinkite skysčio perteklių	
	• Nuimkite injekcinės adatos dangtelį. • Laikykite švirkštą aukštyn nukreipta adata. Paspauskite stūmoklį iki 3 ml dozės ribos, kad pašalintumėte skysčio perteklių ir oro burbuliukus. Pastaba. Nuvalykite injekcijos vietą spirituotu tamponėliu. Prieš tęsdami, leiskite odai nudžiūti ore.
8. Ištempkite odą	
	Norėdami sumažinti vaisto nutekėjimą iš injekcijos vietos, naudokite z tipo injekcijos metodą. • Stipriai įtempkite injekcijos vietą dengiančią odą, ištempdami ją maždaug per vieną colį (2,5 cm). • Laikykite ją tokioje padėtyje, kol suleisite injekciją.
9. Suleiskite dozę	
	• Įdurkite adatą per visą jos ilgį arba pakankamai giliai, kad pasiektų raumenį. • Vis dar laikydami ištemptą odą – lėtai įspauskite iki galo stūmoklį. • Įsitikinkite, kad švirkštas yra tuščias. • Ištraukite adatą ir nedelsdami atleiskite įtemptą odą.

10. Įvertinkite injekcijos vietą



- Prispauskite injekcijos vietą marliniu tamponu.
- Jeigu kraujuoja, galima panaudoti nedidelį tvarstį.
- Panaudotas adatas, švirkštus ir flakonus išmeskite laikydamiesi vietinių higienos ir saugumo reikalavimų.

Šios srities **negalima** masažuoti

Klausimai ir atsakymai

1. Jeigu pakuotė laikoma šaldytuve, ar galima flakonus saugiai greičiau pašildyti iki kambario temperatūros?

Prieš injekciją reikia palaukti bent 15 minučių, kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

Geriausia leisti flakonams natūraliai sušilti iki kambario temperatūros. Tačiau galite pagreitinti pašildymą savo rankų šiluma, bet įsitikinkite, kad flakono temperatūra neviršija 30 °C.

Nenaudokite jokių kitų šildymo būdų.

2. Kiek laiko vaistas gali būti laikomas švirkšte?

Geriausia vaistą (sušildžius iki kambario temperatūros) suleisti kuo greičiau po to, kai jis buvo įtrauktas į švirkštą. Visgi, prieš suleidžiant, vaistas gali būti laikomas švirkšte iki 2 valandų.

Jei vaistas švirkšte buvo laikomas ilgiau nei 2 valandas, užpildytą švirkštą ir adatą reikia išmesti.

3. Kodėl į flakonus reikia įleisti oro?

Į flakoną įleidus 1 ml oro, bus lengviau įtraukti į švirkštą dozę.

Neįleidus oro, dalis skysčio gali netyčia grįžti atgal į flakoną, todėl švirkšte gali likti mažiau vaisto nei numatyta.

4. Kodėl rekomenduojama vaistą leisti į vidurinį sėdmens raumenį (lot. *m. gluteus medius*)?

Suleidimas į vidurinį sėdmens raumenį (*m. gluteus medius*) rekomenduojamas todėl, kad jis yra toliau nuo pagrindinių nervų ir kraujagyslių. Jei sveikatos priežiūros specialistas pageidauja, galima suleisti ir į didįjį sėdmens raumenį (*m. gluteus maximus*). Injekcijos negalima leisti į jokią kitą vietą.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Apretude 30 mg plėvele dengtos tabletės kabotegraviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Apretude ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Apretude
3. Kaip vartoti Apretude
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Apretude
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Apretude ir kam jis vartojamas

Apretude sudėtyje yra veikliosios medžiagos kabotegraviro. Kabotegraviras priklauso integrazės inhibitoriais (INI) vadinamų antiretrovirusinių vaistų grupei.

Apretude vartojamas, siekiant apsaugoti nuo ŽIV-1 infekcijos suaugusiuosius ir paauglius, sveriančius ne mažiau kaip 35 kg ir turinčius didesnę riziką užsikrėsti infekcija. Tai vadinama **profilaktika prieš ekspoziciją (PPrE, žr. 2 skyrių)**. Vaistą vartoti reikia laikantis saugesnių lytinių santykių praktikos, pavyzdžiui, naudoti prezervatyvus.

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti Jus vartoti Apretude tabletes prieš pirmą kartą suleidžiant Apretude injekciją (tai yra vadinamasis *įvadinės profilaktikos per burną* laikotarpis, žr. 3 skyrių).

Jeigu Jums bus leidžiamos Apretude injekcijos, bet negalėsite atvykti susileisti injekciją, Jūsų gydytojas Jums gali taip pat rekomenduoti vartoti Apretude tabletes vietoj injekcijos tol, kol vėl galėsite atvykti susileisti injekciją (žr. 3 skyrių).

2. Kas žinotina prieš vartojant Apretude

Apretude vartoti draudžiama

- jeigu Jums kada nors buvo pasireiškę sunkus odos bėrimas, odos lupimasis, pūslelės ir (arba) burnos opos;
- jeigu yra **alergija (padidėjęs jautrumas)** kabotegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų **ŽIV testas yra teigiamas** arba nežinote, ar esate užsikrėtę ŽIV. Apretude gali padėti sumažinti riziką užsikrėsti ŽIV tik iki užsikrėtimo. Prieš vartojant Apretude, **turite pasitikrinti atlikdami testą**, ar nesate užsikrėtę ŽIV;
- jeigu **vartojate bet kurį toliau nurodytą vaistą:**

- *karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis* (vaistai, kuriais gydoma epilepsija ar vartojami priepuolių profilaktikai);
- *rifampicinas arba rifapentinas* (vaistai, kuriais gydoma tam tikra bakterinė infekcija, pavyzdžiui, tuberkuliozė).

Šie vaistai mažina Apretude veiksmingumą sumažindami Apretude kiekį kraujyje.

➔ Jeigu galvojate, kad tai tinka Jums, **pasakykite savo gydytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vien tik Apretude vartojimas gali neapsaugoti nuo ŽIV infekcijos.

ŽIV infekcija plinta lytinio kontakto su žmogumi, kuris yra užsikrėtęs ŽIV, būdu arba galima užsikrėsti per infekuotą kraują. Nors Apretude sumažina užsikrėtimo infekcija riziką, tačiau vartodami šį vaistą, vis tiek galite užsikrėsti ŽIV.

Siekiant dar labiau sumažinti riziką užsikrėsti ŽIV, reikėtų imtis ir kitų priemonių.

- Gydytojui nurodžius, **pasitikrinkite atlikdami testus** dėl kitų lytiniu keliu plintančių infekcijų. Šios infekcijos palengvina užsikrėtimą ŽIV.
- **Naudokite prezervatyvus** oralinių ar prasiskverbiamųjų lytinių santykių metu.
- Neduokite kitiems ir pakartotinai nenaudokite adatų ar kitų švirkštimo ar vaistų vartojimo priemonių.
- Nesidalykite asmeniniais daiktais, ant kurių gali būti kraujo ar kūno skysčių (pvz., skutimosi peiliukais ar dantų šepetėliais).

Aptarkite su gydytoju, kokių papildomų atsargumo priemonių reikia imtis, kad dar labiau sumažintumėte riziką užsikrėsti ŽIV.

Sumažinkite riziką užsikrėsti ŽIV

Jei užsikrėsite ŽIV, kils atsparumo šiam vaistui atsiradimo rizika. Tai reiškia, kad vaistas neapsaugos nuo ŽIV infekcijos. Siekiant sumažinti šią riziką ir išvengti užsikrėtimo ŽIV, svarbu, kad Jūs:

- **gertumėte Apretude tabletes kiekvieną dieną**, kad rizika sumažėtų, o ne tik tada, kai manote, kad Jums gresia rizika užsikrėsti ŽIV. Negalima praleisti nė vienos Apretude dozės arba nutraukti vaisto vartojimo. Praleidžiant dozes, rizika užsikrėsti ŽIV infekcija gali padidėti;
- **atliktumėte ŽIV testus**, kai tai padaryti nurodo Jūsų gydytojas. Turite reguliariai atlikti testus, kad įsitikintumėte, jog nesate užsikrėtę ŽIV-1 vartodami Apretude;
- **nedelsdami pranešumėte savo gydytojui**, jei manote, kad užsikrėtėte ŽIV (galite sirgti į gripą panašia liga). Gydytojas gali pageidauti atlikti daugiau tyrimų, kad įsitikintų, jog Jūs vis dar nesate užsikrėtę ŽIV (testas vis dar yra neigiamas).

Kepenų veiklos sutrikimai

Jeigu yra pasireiškęs kepenų veiklos sutrikimas, apie tai pasakykite gydytojui. Gali tekti Jus atidžiai stebėti. (*Taip pat žr. 4 skyriuje skyrelį „Nedažnas šalutinis poveikis“*).

Paaugliams

Gydytojas su Jumis aptars Jūsų psichikos sveikatą prieš vartojant Apretude ir jo vartojimo metu. Pasakykite gydytojui, jei turite psichikos sveikatos problemų. Gali prireikti Jus atidžiau stebėti (*Taip pat žr. 4 skyrių*).

Sunki odos reakcija:

Labai retais atvejais buvo pranešta apie pavojingas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę), susijusias su Apretude vartojimu. Jeigu pastebėjote kurį nors su šiomis

pavojingomis odos reakcijomis susijusį simptomą, nutraukite Apretude vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Alerginė reakcija

Apretude sudėtyje yra kabotegraviro, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama *padidėjusio jautrumo reakcija*. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Apretude.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikai ir paaugliai

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 35 kg, nes tyrimų su tokiais asmenimis neatlikta.

Kiti vaistai ir Apretude

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Kai kurie vaistai gali keisti Apretude poveikį arba paskatinti šalutinio poveikio atsiradimą. Be to, Apretude gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį.

Apretude vartoti negalima su kai kuriais kitais vaistais, kurie gali turėti įtakos vaisto veikimui (žr. 2 skyriuje skyrelį „Apretude vartoti draudžiama“). Tokie vaistai yra:

- *karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis* (vaistai, kuriais gydoma epilepsija ar vartojami priepuolių profilaktikai);
- *rifampicinas ar rifapentinas* (vaistai, kuriais gydoma tam tikra bakterinė infekcija, pavyzdžiui, tuberkuliozė).

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate:

- **antacidinius vaistus** (vaistai virškinimo sutrikimams ir rėmeniui gydyti). Antacidiniai vaistai gali trukdyti organizmui pasisavinti vaistą iš Apretude tablečių. **Šių vaistų negalima vartoti** likus 2 valandoms iki Apretude vartojimo arba ne trumpiau kaip 4 valandas po Apretude išgėrimo.

➔ Jeigu vartojate šį vaistą, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia atlikti papildomas patikras.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą, pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Apretude nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Apretude poveikis nėštumui nežinomas. Pasakykite savo gydytojui, jeigu galite pastoti, planuojate susilaukti vaikų arba pastojote. Jūsų gydytojas įvertinas naudos Jums ir pavojaus Jūsų vaisiui santykį pradedant vartoti ar toliau vartojant Apretude.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Apretude sudėtyje esančios medžiagos patenka į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti kūdikį, turite pasitarti su gydytoju. Gydytojas įvertinas naudos Jums ir pavojaus Jūsų kūdikiui santykį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Apretude gali sukelti galvos svaigimą ir kitokių šalutinių poveikių, dėl kurio gali sumažėti Jūsų budrumas.

➔ **Vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima**, nebent esate įsitikinę, kad nesate taip paveikti.

Apretude sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Apretude sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Apretude

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Prieš vartojant Apretude, **turi būti neigiamas Jūsų ŽIV testas**.

Prieš pradėdami leisti Apretude injekcijas, Jūs ir Jūsų gydytojas galite nuspręsti pirmiau vartoti kabotegravio tabletes (tai yra vadinamasis *įvadinės profilaktikos per burną* laikotarpis). Tai leidžia Jums ir Jūsų gydytojui įvertinti, ar tikslinga tęsti gydymą injekcijomis.

Jeigu nusprendėte pradėti gydymą įvagine profilaktika per burną tabletėmis:

- turite gerti po vieną 30 mg Apretude tabletę per parą maždaug vieną mėnesį;
- **praėjus vienam tablečių vartojimo mėnesiui**, Jums turi būti suleista pirmoji injekcija tą pačią dieną, kai išgeriama paskutinioji tabletė arba ne vėliau, kaip per 3 paras;
- po to injekcija bus leidžiama kas 2 mėnesius.

Įvadinės profilaktikos per burną planas

Kada	Koks vaistas
1-asis mėnuo	30 mg Apretude tabletė vieną kartą per parą
2-ąjį ir 3-čiąjį mėnesiais	600 mg Apretude injekcija kas mėnesį
Pradedant nuo 5-ojo mėnesio	600 mg Apretude injekcija kas du mėnesius

Jeigu negalite atvykti susileisti Apretude injekcijos, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti gerti Apretude tabletes vietoj injekcijos tol, kol vėl galėsite atvykti susileisti injekciją.

Kaip vartoti tabletes

Apretude tabletes reikia nuryti užgeriant nedideliu kiekiu vandens. Jas galima išgerti valgant arba nevalgius.

Negalima vartoti antacidinių vaistų (tai vaistai, kuriais gydomas nevirškinimas ir rūmuo) 2 valandas prieš išgeriant Apretude tabletę arba ne trumpiau kaip 4 valandas po Apretude tabletės išgėrimo, nes tai gali sutrukdyti organizmui pasisavinti vaistą iš Apretude tablečių ir mažinti jo veiksmingumą.

Ką daryti išgėrus per didelę Apretude dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Apretude tablečių, **kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad patartų** ir suteiktų reikiamą pagalbą. Jeigu įmanoma, parodykite jiems Apretude tablečių buteliuką.

Jeigu pamiršote išgerti Apretude

Jei pastebėjote per 12 valandų nuo to laiko, kai įprastai turėjote išgerti Apretude, kuo greičiau išgerkite praleistąją tabletę. Jei pastebėjote praėjus daugiau kaip 12 valandų, šią dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu per 4 valandas po Apretude išgėrimo vemiate, reikia išgerti dar vieną tabletę. Jeigu vemiate praėjus daugiau kaip 4 valandoms po Apretude pavartojimo, kitos tabletės gerti nereikia tol, kol neateis suplanuotas kitos dozės vartojimo laikas.

Nenutraukite Apretude vartojimo be gydytojo nurodymo

Vartokite Apretude tol, kol rekomenduoja Jūsų gydytojas. Nenutraukite vartojimo, nebent tai padaryti nurodo Jums gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų simptomų, **nutraukite Apretude vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:**

- rausvos spalvos, neiškilios, į taikinį panašios arba apskritos dėmės ant liemens, dažnai su centre esančiomis pūslėmis, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos. Prieš atsirandant šiems pavojingiems odos bėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Tokios pavojingos odos reakcijos yra labai retos (gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000** asmenų).

Alerginės reakcijos

Apretude sudėtyje yra kabotegravio, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti pavojingą alerginę reakciją, vadinamą padidėjusio jautrumo reakcija.

Jeigu Jums pasireiškia kuris nors iš toliau išvardytų simptomų:

- odos išbėrimas;
- aukšta kūno temperatūra (*karščiavimas*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
- raumenų ar sąnarių skausmai;

➔ **iš karto kreipkitės į gydytoją.** Jūsų gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus Jūsų kepenų, inkstų ar kraujo būklei ištirti ir nurodyti Jums nutraukti Apretude vartojimą.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai

(gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- karščio jautimas (*karščiavimas*);
- kepenų funkcijos pokyčiai (transaminazių aktyvumo padidėjimas), kurie išmatuojami atlikus kraujo tyrimus.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- depresija;
- nerimas;
- nenormalūs sapnai;
- miego sutrikimas (nemiga);
- galvos svaigimas;
- blogavimas (pykinimas);
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- dujų kaupimasis virškinimo trakte (meteorizmas);
- išbėrimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- energijos stoka (nuovargis);
- bendra bloga savijauta (bendrasis negalavimas).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- bandymas nusižudyti ir mintys apie savižudybę (ypač asmenims, kurie anksčiau sirgo depresija ar turėjo psichinės sveikatos problemų);
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas);
- dilgėlinė (urtikarija);
- patinimas (angioneurozinė edema), kartais apimantis veidą ar burną, o tai apsunkina kvėpavimą;
- mieguistumo jautimas (somnia);
- kūno masės prieaugis;
- kepenų pažeidimas (hepatotoksiškumas). Požymiai gali būti odos ir akių baltymų pageltimas, apetito netekimas, niežėjimas, pilvo jautrumas, šviesios spalvos išmatos ar neįprastai tamsus šlapimas;
- bilirubino (tai yra raudonųjų kraujo kūnelių skilimo produktas, nustatomas atliekant kraujo tyrimus) koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba slaugytojui.**

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Apretude

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui nereikia jokių specialių laikymo temperatūros sąlygų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Apretude sudėtis

Veiklioji medžiaga yra kabotegraviras. Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg kabotegraviro.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Hipromeliozė (E464)

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis (E1521)

Apretude išvaizda ir kiekis pakuotėje

Apretude plėvele dengtos tabletės yra baltos spalvos, ovalo formos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV CTV“.

Plėvele dengtos tabletės tiekiamos buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.

Kiekviena buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Registruotojas

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nyderlandai

Gamintojas

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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@viihealthcare.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@viihealthcare.com

France

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<https://www.ema.europa.eu>.