

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apretude 600 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 600 mg kabotegravīra (*cabotegravirum*) 3 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

Balta līdz gaiši sārta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Apretude ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar drošāka seska praksi pirmskontakta profilaksei (PKP), lai samazinātu HIV-1 infekcijas iegūšanas risku seksuāla kontakta ceļā augsta riska grupas pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Apretude jāparaksta veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieredze HIV PKP nodrošināšanā.

Katra injekcija jāievada veselības aprūpes speciālistam.

Pirms kabotegravīra lietošanas uzsākšanas un pirms katras nākamās kabotegravīra injekcijas indivīdiem ir jāveic HIV-1 tests (skatīt 4.3. apakšpunktu). Gan kombinētā antigēna/antivielu testa, gan HIV-RNS testa rezultātam ir jābūt negatīvam. Zāļu nozīmētājiem ieteicams veikt abas pārbaudes, pat ja HIV-RNS testa rezultāts būs pieejams pēc kabotegravīra injekcijas. Ja kombinētu testēšanas stratēģiju ar abiem testiem nav iespējams realizēt, testi jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Pirms Apretude lietošanas uzsākšanas indivīdi ir rūpīgi jāatlasa, viņiem ir jāsniedz piekrišana nepieciešamajai dozēšanas shēmai un šie cilvēki ir jākonsultē par to, cik svarīgi ir ierasties uz plānotajām zāļu ievadīšanas vizītēm, lai varētu pazemināt inficēšanās ar HIV-1 risku.

Veselības aprūpes speciālists un indivīds var nolemt pirms Apretude injekciju uzsākšanas perorālai ievadterapijai lietot kabotegravīra tabletes, lai novērtētu panesamību, vai arī var lietošanu uzsākt uzreiz ar Apretude injekcijām (ieteikumus par devām skatīt 1. un 2. tabulā).

Devas

Perorālā ievadterapija

Informāciju par perorālo ievadterapiju skatīt iekšķīgi lietojamo Apretude tablešu zāļu aprakstā.

Injekcija

Terapijas uzsākšanas injekcijas

Ieteicamā sākumdeva ir viena 600 mg intramuskulāra injekcija. Ja tiek lietota perorāla ievadterapija, pirmā injekcija ir jāplāno perorālās ievadterapijas pēdējā dienā vai 3 dienu laikā pēc tās.

Pēc viena mēneša jāievada otra 600 mg intramuskulāra injekcija. Individīdiem otru 600 mg terapijas uzsākšanas injekciju drīkst ievadīt līdz 7 dienām pirms vai pēc plānotā zāļu ievadīšanas datuma.

Terapijas turpināšanas injekcijas – ar 2 mēnešu starplaiku

Pēc otrās terapijas uzsākšanas injekcijas ieteicamā terapijas turpināšanas injekcijas deva pieaugušajiem ir viena 600 mg intramuskulāra injekcija ik pēc 2 mēnešiem. Individīdiem injekcijas drīkst ievadīt līdz 7 dienām pirms vai pēc plānotā injekcijas datuma.

1. tabula. Ieteicamā intramuskulāras dozēšanas shēma

	Terapijas uzsākšanas injekcijas (ar viena mēneša starplaiku)	Terapijas turpināšanas injekcijas (ar divu mēnešu starplaiku)
Zāles	Uzsākšana uzreiz ar injekcijām: 1. un 2. mēnesī vai Pēc perorālās ievadterapijas: 2. un 3. mēnesī	Divus mēnešus pēc pēdējās terapijas uzsākšanas injekcijas un turpmāk ik pēc 2 mēnešiem
Kabotegravīrs	600 mg	600 mg

Izlaistas devas

Indivīdiem, kuri neierodas uz plānoto injekcijas vizīti, jāveic atkārtota novērtēšana, lai pārliecinātos, vai PKP atsākšana joprojām ir piemērota.

Ja nav iespējams izvairīties no plānotā injekcijas datuma kavēšanas par vairāk nekā 7 dienām, tiks izlaista deva, tādēļ, lai aizstātu vienu plānoto injekcijas vizīti, līdz diviem mēnešiem ilgi var lietot kabotegravīra 30 mg tabletes vienu reizi dienā. Pirmā perorālās terapijas deva jālieto aptuveni divus mēnešus (+/- 7 dienas) pēc kabotegravīra pēdējās injekcijas. Ja perorālās PKP ilgums pārsniedz divus mēnešus, ieteicams izmantot citu PKP shēmu.

Injekciju ievadīšana jāatsāk iekšķīgas zāļu lietošanas pabeigšanas dienā vai 3 dienu laikā, kā ieteikts 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi par injekciju devām pēc izlaistām injekcijām vai pēc perorālas PKP, lai aizstātu injekciju

Izlaistas devas	
Laiks kopš pēdējās injekcijas	Ieteikums
Ja otrā injekcija ir izlaista un laiks kopš pirmās injekcijas ir:	
≤ 2 mēneši	Tiklīdz iespējams, ievadīt vienu 600 mg injekciju un turpināt injekciju ievadīšanu ik pēc 2 mēnešiem.
>2 mēneši	Atsākt indivīdam zāļu lietošanu ar vienu 600 mg terapijas uzsākšanas injekciju, vienu mēnesi vēlāk veicot otru 600 mg

	terapijas uzsākšanas injekciju. Pēc tam zāles injicēt ik pēc diviem mēnešiem.
Ja trešā vai turpmāka injekcija ir izlaista un laiks kopš iepriekšējās injekcijas ir:	
≤ 3 mēneši	Tiklīdz iespējams, ievadīt vienu 600 mg injekciju un turpināt injekciju ievadīšanu ik pēc 2 mēnešiem.
>3 mēneši	Atsākt indivīdam zāļu lietošanu ar vienu 600 mg terapijas uzsākšanas injekciju, vienu mēnesi vēlāk veicot otru 600 mg terapijas uzsākšanas injekciju. Pēc tam zāles injicēt ik pēc diviem mēnešiem.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem indivīdiem deva nav jāpielāgo. Dati par kabotegravīra lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem indivīdiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīra iedarbība indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas, [skatīt 5.2. apakšpunktu]) nav pētīta. Indivīdam ar smagiem aknu darbības traucējumiem kabotegravīrs jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 30$ ml/min un dialīze netiek veikta [skatīt 5.2. apakšpunktu]) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts indivīdiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tiek veikta nieru aizstājterapija. Tā kā vairāk nekā 99 % kabotegravīra saistās ar olbaltumvielām, nav sagaidāms, ka dialīze izmainīs kabotegravīra iedarbību. Indivīdam, kuram tiek veikta nieru aizstājterapija, kabotegravīrs jālieto piesardzīgi.

Pediātriskā populācija

Kabotegravīra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 35 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intramuskulārai lietošanai. Injekcijas jāievada ventrogluteāli (ieteicams, jo šajā vietā nav lielu nervu un asinsvadu) vai dorso-gluteāli.

Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas injicēšanas asinsvadā.

Kad suspensija ir ievilkta šļircē, injekcija jāveic pēc iespējas drīzāk, taču zāles drīkst palikt šļircē līdz 2 stundām ilgi. Ja zāles paliek šļircē ilgāk nekā 2 stundas, piepildītā šļircē un adata ir jāiznīcina.

Injicējot Apretude, veselības aprūpes speciālistiem jāņem vērā indivīda ķermeņa masas indekss (KMI), lai nodrošinātu, ka adata ir pietiekami gara, lai sasniegtu sēžas muskuli.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Indivīdi, kuriem ir nezināms vai pozitīvs HIV-1 statuss (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar rifampicīnu, rifapentīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēja HIV-1 infekcijas profilakses stratēģija

Apretude ne vienmēr var novērst inficēšanos ar HIV-1 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ar nozīmīgu pretvīrusu aktivitāti saistītas kabotegravīra koncentrācijas (> 4x atbilstoši proteīniem korigētā inhibējošā koncentrācija, PA-IC90, skatīt 5.2. apakšpunktu) tiek sasniegtas un uzturētas dažu stundu laikā pēc perorālās ievadterapijas uzsākšanas un 7 dienu laikā pēc pirmās injekcijas (bez perorāla ievadperioda). Precīzs laiks no Apretude lietošanas uzsākšanas HIV-1 PKP līdz maksimālai aizsardzībai pret HIV-1 infekciju nav zināms.

Apretude PKP jālieto vispārējas HIV-1 infekcijas profilakses stratēģijas ietvaros, kas ietver citu HIV-1 infekcijas novēršanas pasākumu izmantošanu (piemēram, zināšanas par HIV-1 statusu, regulāras pārbaudes attiecībā uz seksuāli transmisīvām infekcijām, prezervatīva lietošana).

Apretude drīkst lietot tikai inficēšanās ar HIV-1 riska pazemināšanai personām, kurām ir apstiprināts negatīvs HIV statuss (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms katras nākamās Apretude injekcijas atkārtoti jāapstiprina, ka indivīds nav inficējies ar HIV. Gan kombinētā antigēna/antivielu testa, gan HIV-RNS testa rezultātam ir jābūt negatīvam. Zāļu nozīmētājiem ieteicams veikt abas pārbaudes, pat ja HIV-RNS testa rezultāts būs pieejams pēc kabotegravīra injekcijas. Ja kombinētu testēšanas stratēģiju ar abiem testiem Apretude lietošanas laikā nav iespējams realizēt, testi jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Ja ir akūtas vīrusinfekcijas simptomi un ir aizdomas par nesenu (< 1 mēnesis) saskari ar HIV-1, atkārtoti jāapstiprina HIV-1 statuss.

Iespējamais rezistences risks

Ja indivīds inficējas ar HIV-1 pirms Apretude lietošanas vai tās laikā, vai arī pēc Apretude lietošanas pārtraukšanas, var izveidoties rezistence pret kabotegravīru (skatīt “Apretude injekciju ilgstošā iedarbība”). Lai mazinātu šo risku, ir svarīgi apstiprināt negatīvu HIV-1 statusu pirms katras nākamās Apretude injekcijas. Gan kombinētā antigēna/antivielu testa, gan HIV-RNS testa rezultātam ir jābūt negatīvam. Zāļu nozīmētājiem ieteicams veikt abas pārbaudes, pat ja HIV-RNS testa rezultāts būs pieejams pēc kabotegravīra injekcijas. Ja kombinētu testēšanas stratēģiju ar abiem testiem nav iespējams realizēt, testi jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Indivīdiem, kuriem tiek diagnosticēta HIV-1 infekcija, nekavējoties jāsāk pretretrovīrusu terapija (PRT).

Tikai Apretude nav pilnīga HIV-1 infekcijas ārstēšanas shēma un dažiem indivīdiem ar nekonstatētu HIV-1 infekciju, kuri lietoja tikai Apretude, radās HIV-1 rezistences mutācijas.

Līdzestības nozīme

Indivīdiem periodiski jānorāda, ka ir stingri jāievēro ieteiktā perorālās ievadterapijas un injekciju dozēšanas shēma, lai pazeminātu inficēšanās ar HIV-1 risku un rezistences veidošanās iespējamību.

Apretude injekcijas ilgstošā iedarbība

Kabotegravīra atlieku koncentrācija sistēmiskajā asinsritē indivīdiem var saglabāties ilgstoši (līdz 12 mēnešiem ilgi vai ilgāk), tādēļ, pārtraucot šo zāļu lietošanu, jāņem vērā Apretude injekciju ilgstošā iedarbība, un nākamajos mēnešus pēc Apretude lietošanas pārtraukšanas, kamēr vai kad ir inficēšanās ar HIV risks, ir jālieto citas PKP formas bez ilgstošas iedarbības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Veselības aprūpes speciālistiem ar personām, kurām ir reproduktīvais potenciāls, un ar grūtniecēm ir jāpārrunā Apretude lietošanas ieguvums un risks (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar integrāzes inhibitoriem, tai skaitā kabotegravīru ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Šīm reakcijām bija raksturīgi izsitumi, konstitucionālas atrades un dažreiz orgānu disfunkcija, tai skaitā aknu bojājums. Ja rodas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi (tai skaitā, bet ne tikai smagas formas izsitumi vai izsitumi vienlaicīgi ar drudzi, vispārēju nespēku, nogurumu, muskuļu vai locītavu sāpēm, pūšļiem, mutes dobuma bojājumiem, konjunktivītu, sejas tūsku, hepatītu, eozinofiliju vai angioedēmu), Apretude un citu šo reakciju iespējami izraisījušo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ir jākontrolē klīniskais stāvoklis, tai skaitā aknu aminotransferāžu līmenis un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktā "Apretude injekcijas ilgstošā iedarbība" un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Par hepatotoksicitāti ir ziņots ierobežotam skaitam indivīdu, kuri saņem kabotegravīru un kuriem iepriekš ir bijusi vai nav bijusi aknu slimība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kabotegravīra perorālā ievaderapija klīniskajos pētījumos tika izmantota, lai palīdzētu identificēt indivīdus, kuriem var būt hepatotoksicitātes risks.

Ieteicama klīniska un laboratoriska kontrole, un Apretude lietošana ir jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta hepatotoksicitāte, un indivīdi ir jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām (skatīt "Apretude injekciju ilgstošā iedarbība").

Pusaudži

Lietojot kabotegravīru, īpaši indivīdiem, kuriem iepriekš ir bijusi psihiska slimība, ir saņemti ziņojumi par pašnāvnieciskām domām un pašnāvības mēģinājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos pusaudžiem netika konstatēta palielināta psihisko slimību sastopamība salīdzinājumā ar pieaugušām pētāmām personām, ņemot vērā pusaudžu populācijas ievainojamību, pirms šo zāļu nozīmēšanas un periodiski Apretude lietošanas laikā pusaudži ir jākonsultē un jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Nozīmējot Apretude injekcijas kopā ar zālēm, kas var samazināt to iedarbību, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz kabotegravīra farmakokinētiku

Kabotegravīru metabolizē galvenokārt uridīna difosfāta glikuronoziltransferāze (UGT) 1A1 un mazākā mērā UGT1A9. Paredzams, ka zāles, kas ir spēcīgi UGT1A1 vai UGT1A9 induktori, pazeminās kabotegravīra koncentrāciju plazmā, izraisot neefektivitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu un turpmāk 3. tabulu). Indivīdiem ar vāja UGT1A1 metabolizētāja statusu, kuriem konstatējama maksimāla klīniska UGT1A1 inhibīcija, iekšķīgi lietota kabotegravīra AUC, C_{max} un C_{tau} paaugstinājās līdz 1,5 reizēm. UGT1A1 inhibitoru klātbūtnē Apretude deva nav jāpielāgo.

Kabotegravīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, taču tā lielās caurlaidības dēļ, lietojot vienlaicīgi ar P-gp vai BCRP inhibitoriem, uzsūkšanās izmaiņas nav gaidāmas.

Kabotegravīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo kabotegravīrs neietekmēja citohroma P450 (CYP) 3A4 substrāta midazolāma iedarbību. *In vitro* kabotegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4.

In vitro kabotegravīrs inhibēja organisko anjonu transportvielas (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu\text{m}$) un OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu\text{m}$). Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir OAT1/3 substrāti ar šauru terapeitiskās darbības indeksu (piemēram, metotreksātu), ieteicams ievērot piesardzību.

Pamatojoties uz *in vitro* un klīnisko zāļu mijiedarbības profilu, nav sagaidāms, ka kabotegravīrs varētu izmainīt citu pretretrovīrusu līdzekļu, tai skaitā proteāzes inhibitoru, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, integrāzes inhibitoru, iekļuves inhibitoru un ibalizumaba koncentrāciju.

Zāļu mijiedarbības pētījumi ar kabotegravīra injekcijām nav veikti. 3. tabulā sniegtā informācija par zāļu mijiedarbību ir iegūta no pētījumiem ar iekšķīgi lietojamu kabotegravīru (pieaugums ir apzīmēts ar “↑”, samazinājums ar “↓”, izmaiņu neesamība ar “↔”, laukums zem koncentrācijas un laika līknes ar “AUC”, maksimālā novērotā koncentrācija ar “ C_{max} ”, koncentrācija zāļu lietošanas intervāla beigās ar “ C_{τ} ”).

3. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapijas jomas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās pārmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>HIV-1 pretvīrusu līdzekļi</i>		
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori: Etravirīns	Kabotegravīrs ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirīns būtiski neizmainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Uzsākot injekcijas pēc etravirīna lietošanas, Apretude deva nav jāpielāgo.
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori: Rilpivirīns	Kabotegravīrs ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{τ} ↑ 14 % Rilpivirīns ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_{τ} ↓ 8 %	Rilpivirīns būtiski neizmainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā un otrādi. Lietojot vienlaicīgi, ne Apretude, ne rilpivirīna deva nav jāpielāgo.
<i>Pretrampju līdzekļi</i>		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls	Kabotegravīrs ↓	Metabolisma induktori var būtiski pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Līdzekļi pret mikobaktērijām</i>		
Rifampicīns	Kabotegravīrs ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicīns būtiski pazemināja kabotegravīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā ir iespējams terapeitiskā efekta zudums. Ieteikumi par devu, lietojot Apretude vienlaicīgi ar rifampicīnu, nav izstrādāti, un Apretude un rifampicīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifapentīns	Kabotegravīrs ↓	Rifapentīns var būtiski pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns	Kabotegravīrs ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % C_{τ} ↓ 26 %	Ja rifabutīna lietošana tiek sākta pirms kabotegravīra terapijas uzsākšanas pirmās injekcijas vai vienlaicīgi ar to, kabotegravīra ieteicamā dozēšanas shēma ir viena 600 mg

		<p>injekcija, kam pēc 2 nedēļām seko otrā 600 mg terapijas uzsākšanas injekcija un turpmāk injekcijas vienu reizi mēnesī, kamēr tiek lietots rifabutināns.</p> <p>Ja rifabutināna lietošana tiek sākta terapijas uzsākšanas otrās injekcijas laikā vai vēlāk, ieteicamā dozēšanas shēma ir 600 mg vienu reizi mēnesī, kamēr tiek lietots rifabutināns.</p> <p>Pēc rifabutināna lietošanas pārtraukšanas kabotegravīra ieteicamā dozēšanas shēma ir 600 mg ik pēc 2 mēnešiem.</p>
<i>Perorālie kontracepcijas līdzekļi</i>		
<p>Etinilestradiols (EE) un levonorgestrels (LNG)</p>	<p>EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 %</p> <p>LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %</p>	<p>Kabotegravīrs būtiski neizmainīja etinilestradiola un levonorgestreļa koncentrāciju plazmā klīniski nozīmīgā apjomā. Lietojot vienlaicīgi ar Apretude, perorālo kontracepcijas līdzekļu deva nav jāpielāgo.</p>

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jāsniedz informācija par kabotegravīra injekcijas ilgstošo iedarbību. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārrunā Apretude PKP uzsākšanas/turpināšanas ieguvums un risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par kabotegravīra lietošanu grūtniecēm nav pietiekami. Kabotegravīra ietekme uz grūtniecību nav zināma.

Pētot grūsnām žurkām un trusenēm, kabotegravīrs nebija teratogēns, bet par terapeitisko devu lielāka iedarbība dzīvniekiem izraisīja reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nozīme cilvēka grūtniecībai nav zināma.

Apretude injekcija grūtniecības laikā nav ieteicama, izņemot gadījumus, kad gaidāmais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Pēc injekcijas kabotegravīrs sistēmiskajā asinsritē ir konstatēts līdz 12 mēnešiem ilgi vai ilgāk, tādēļ jāapsver iedarbības uz augli iespējamība grūtniecības laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz dzīvniekiem iegūtajiem datiem, paredzams, ka kabotegravīrs izdalīsies cilvēka pienā, lai gan cilvēkiem tas nav apstiprināts. Pēc Apretude pēdējās injekcijas kabotegravīrs krūts pienā var būt konstatējams līdz 12 mēnešiem vai ilgāk.

Sievietēm bērnu ar krūti ieteicams barot tikai tad, ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku zīdainim.

Fertilitāte

Datu par kabotegravīra ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par kabotegravīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Indivīdi jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Apretude injekcijām ir ziņots par reiboni, miegainību un nogurumu. Izvērtējot indivīda spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā indivīda klīniskais stāvoklis un Apretude injekcijas nevēlamo blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pētījumā HPTN 083 visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (82 %), galvassāpes (17 %) un caureja (14 %).

Pētījumā HPTN 084 visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (38 %), galvassāpes (23 %) un paaugstināts transamināžu līmenis (19 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Kabotegravīra nevēlamās blakusparādības tika identificētas 3. fāzes klīniskajos pētījumos HPTN 083 un HPTN 084 un pēcreģistrācijas datos. Pētījumā HPTN 083 maskētas pētījuma zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 65 nedēļas un 2 dienas (no 1 dienas līdz 156 nedēļām un 1 dienai), un kabotegravīra kopējā iedarbība bija 3270 personādu. Pētījumā HPTN 084 maskētas pētījuma zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 64 nedēļas un 1 diena (no 1 dienas līdz 153 nedēļām un 1 dienai), un kabotegravīra kopējā iedarbība bija 1920 personādu.

Nevēlamās blakusparādības, kuru saistība ar kabotegravīra lietošanu pieaugušajiem un pusaudžiem tiek uzskatīta par vismaz iespējamu, ir norādītas 4. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

4. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā¹

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība* ⁶
Psihiskie traucējumi	Bieži	Patoloģiski sapņi Bezmiegs Depresija Trauksme
	Retāk	Pašnāvības mēģinājums ⁶ ; domas par pašnāvību ⁶ (īpaši indivīdiem, kuriem ir psihiska slimība)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis

	Retāk	Miegainība Vazovagālas reakcijas (kā atbildes reakcija uz injekcijām)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja
	Bieži	Slikta dūša Vēdersāpes ² Meteorisms Vemšana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hepatotoksicitāte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi ³
	Retāk	Nātrene* ⁶ Angioedēma* ⁶
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Paaugstināta ķermeņa temperatūra ⁵ Reakcijas injekcijas vietā ⁴ (sāpes un jutīgums, mezgliņi, sacietējums)
	Bieži	Reakcija injekcijas vietā ⁴ (pietūkums, asinsizplūdums, apsārtums, siltums, nieze, nejutīgums) Nespēks Vājums
	Retāk	Reakcijas injekcijas vietā ⁴ (hematoma, krāsas izmaiņas, abscess)
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis
	Retāk	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs

¹ Konstatēto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, pamatojoties uz visiem ziņotajiem nevēlamo blakusparādību gadījumiem, un ietver arī citus gadījumus, ne tikai tos, ko pētnieks uzskata par vismaz iespējami saistītiem.

² Sāpes vēderā ietver šādus grupētus MedDRA ieteicamos terminus: sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēderā.

³ Izsitumi ietver šādus grupētus MedDRA ieteicamos terminus: izsitumi, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, masaliņām līdzīgi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi.

⁴ Tabulā minētās RIV ir novērotas 2 vai vairāk pētījuma dalībniekiem.

⁵ Paaugstināta ķermeņa temperatūra ietver šādus grupētus MedDRA ieteicamos terminus: paaugstināta ķermeņa temperatūra un karstuma sajūta. Par lielāko daļu ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru saistīto nevēlamo blakusparādību tika ziņots vienas nedēļas laikā pēc injekcijām.

⁶ Šī nevēlamā blakusparādība tika identificēta pēcreģistrācijas ziņojumos. Biežuma kategorija ir noteikta, pamatojoties uz indivīdiem, kuri randomizētos klīniskos pētījumos ir bijuši pakļauti kabotegravīra iedarbībai.

*Lūdzu, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Lokālas reakcijas injekcijas vietā (RIV)

Pētījumā HPTN 083 2 % dalībnieku pārtrauca kabotegravīra lietošanu RIV dēļ. Saistībā ar 20 286 injekcijām tika ziņots par 8900 RIV gadījumiem. Pavisam 2117 pētījuma dalībnieki saņēma vismaz vienu injekciju. No 1740 dalībniekiem (82 %), kuriem bija vismaz viena RIV, ziņotā maksimālā RIV smaguma pakāpe bija viegla (1. pakāpe 34 % dalībnieku), vidēji smaga (2. pakāpe 46 % dalībnieku)

vai smaga (3. pakāpe 3 % dalībnieku). Kopumā RIV ilguma mediāna bija 4 dienas. Tādu pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuri katrā vizītē ziņo par RIV, un RIV smaguma pakāpe laika gaitā samazinājās.

Pētījumā HPTN 084 neviens dalībnieks nepārtrauca kabotegravīra lietošanu RIV dēļ. Saistībā ar 13 068 injekcijām tika ziņots par 1171 RIV gadījumu. Pavisam 1519 pētījuma dalībnieki saņēma vismaz vienu injekciju. No 578 dalībniekiem (38 %), kuriem bija vismaz viena RIV, ziņotā maksimālā RIV smaguma pakāpe bija viegla (1. pakāpe 25 % dalībnieku), vidēji smaga (2. pakāpe 13 % dalībnieku) vai smaga (3. pakāpe < 1 % dalībnieku). Kopumā RIV ilguma mediāna bija 8 dienas. Tādu pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuri katrā vizītē ziņo par RIV, un RIV smaguma pakāpe laika gaitā parasti samazinājās.

Palielināta ķermeņa masa

Pētījuma HPTN 083 41. un 97. nedēļā dalībniekiem, kuri saņēma kabotegravīru, ķermeņa masas pieauguma no pētījuma sākuma mediāna bija attiecīgi 1,2 kg (starpkvartīļu diapazons [IQR] -1,0, 3,5; n=1623) un 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9, n=601); tenofovīra disoproksila fumarāta (TDF)/emtricitabīna (FTC) grupā iekļautajiem ķermeņa masas pieauguma mediāna salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija attiecīgi 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) un 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0 n=598).

Pētījuma HPTN 084 41. un 97. nedēļā dalībniekiem, kuri saņēma kabotegravīru, ķermeņa masas pieauguma no pētījuma sākuma mediāna bija attiecīgi 2,0 kg (starpkvartīļu diapazons [IQR] 0,0, 5,0; n=1151) un 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0, n=216); tenofovīra disoproksila fumarāta (TDF)/emtricitabīna (FTC) grupā iekļautajiem ķermeņa masas pieauguma mediāna salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija attiecīgi 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) un 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218).

Laboratorisko bioķīmisko rādītāju izmaiņas

Gan pētījumā HPTN 083, gan pētījumā HPTN 084 līdzīgai daļai kabotegravīra un TDF/FTC grupu dalībnieku tika novērots paaugstināts aknu transamināžu (ALAT/ASAT) līmenis, un maksimālais pieaugums pēc pētījuma sākuma vairumā gadījumu atbilda 1. vai 2. pakāpei. Pētījumā HPTN 083 tādu dalībnieku skaits kabotegravīra un TDF/FTC grupās, kuriem maksimālais ALAT līmenis pēc pētījuma sākuma atbilda 3. vai 4. pakāpei, bija attiecīgi 40 (2 %) un 44 (2 %), un tādu dalībnieku skaits, kuriem maksimālais ASAT līmenis pēc pētījuma sākuma atbilda 3. vai 4. pakāpei, bija attiecīgi 68 (3 %) un 79 (3 %). Pētījumā HPTN 084 tādu dalībnieku skaits kabotegravīra un TDF/FTC grupās, kuriem maksimālais ALAT līmenis pēc pētījuma sākuma atbilda 3. vai 4. pakāpei, bija attiecīgi 12 (< 1 %) un 18 (1 %), un tādu dalībnieku skaits, kuriem maksimālais ASAT līmenis pēc pētījuma sākuma atbilda 3. vai 4. pakāpei, bija attiecīgi 15 (< 1 %) un 14 (< 1 %).

Dažiem dalībniekiem gan kabotegravīra, gan TDF/FTC grupās bija nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanos, kuras dēļ tiek pārtraukta pētījuma zāļu lietošana. Pētījumā HPTN 083 tādu dalībnieku skaits kabotegravīra un TDF/FTC grupā, kuri zāļu lietošanu pārtrauca paaugstināta ALAT līmeņa dēļ, bija attiecīgi 29 (1 %) un 31 (1 %), un paaugstināta ASAT līmeņa dēļ - 7 (< 1 %) un 8 (< 1 %). Pētījumā HPTN 084 tādu dalībnieku skaits kabotegravīra un TDF/FTC grupā, kuri zāļu lietošanu pārtrauca paaugstināta ALAT līmeņa dēļ, bija attiecīgi 12 (< 1 %) un 15 (< 1 %), un paaugstināta ASAT līmeņa dēļ zāļu lietošanu nepārtrauca neviens dalībnieks.

Pusaudži

Pamatojoties uz datiem no diviem atklātiem daudzcentru klīniskiem pētījumiem 64 ar HIV neinficētiem, bet riskam pakļautiem pusaudžiem (iekļaušanas brīdī jaunāki par 18 gadiem un ar ķermeņa masu ≥ 35 kg), kuri saņem kabotegravīru, salīdzinājumā ar drošuma īpašībām, kas konstatētas pieaugušajiem, kuri pētījumos HPTN 083 un HPTN 084 HIV-1 PKP saņem kabotegravīru, pusaudžiem jaunas ar drošumu saistītas problēmas netika konstatētas.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti pētījuma MOCHA 16. nedēļas analizē par 23 ar HIV inficētiem pusaudžiem (vismaz 12 gadus veci un ķermeņa masa ≥ 35 kg), kuri saņem fona kombinētu pretretrovīrusu terapiju, jauns drošuma apdraudējums pusaudžiem pēc perorāla kabotegravīra pievienošanas un turpmākām kabotegravīra injekcijām (n=8) salīdzinājumā ar kabotegravīra drošuma profilu, kas pierādīts pieaugušajiem, netika konstatēts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas Apretude pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā indivīdam jāveic uzturoša ārstēšana un atbilstoša uzraudzība, ja nepieciešams.

Zināms, ka kabotegravīrs plazmā ļoti izteikti saistās ar olbaltumvielām; tādēļ maz ticams, ka ar dialīzi būs iespējams izvadīt zāles no organisma. Ārstējot Apretude injekciju pārdozēšanu, jāņem vērā zāļu ilgstoša iedarbība pēc injekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, integrāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AJ04.

Darbības mehānisms

Kabotegravīrs nomāc HIV integrāzi, piesaistoties pie integrāzes aktīvā centra un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrācijas pavediena pārnese posmu, kas ir nozīmīgs HIV replikācijas ciklā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu iedarbība šūnu kultūrā

Kabotegravīram piemita pretvīrusu iedarbība pret dabiskā tipa HIV-1 laboratoriskajiem celmiem, un kabotegravīra vidējā koncentrācija, kas bija nepieciešama vīrusa replikācijas samazināšanai par 50 % (EC_{50}), bija 0,22 nm perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ), 0,74 nm 293T šūnās un 0,57 nm MT-4 šūnās. Kabotegravīram tika pierādīta pretvīrusu iedarbība šūnu kultūrā pret 24 HIV-1 klīniskiem izolātiem (trīs katrā M klona A, B, C, D, E, F un G grupā un 3 O grupā), EC_{50} vērtības attiecībā uz HIV-1 bija diapazonā no 0,02 nm līdz 1,06 nm. Kabotegravīra EC_{50} vērtības pret trim HIV-2 klīniskajiem izolātiem bija diapazonā no 0,10 nm līdz 0,14 nm.

Pretvīrusu iedarbība kombinācijā ar citām zālēm

Nevienas no zālēm ar raksturīgu iedarbību pret HIV nedarbojās pretēji kabotegravīra pretretrovīrusu iedarbībai (*in vitro* novērtējumi tika veikti kombinācijā ar rilpivirīnu, lamivudīnu, tenofoviru un emtricitabīnu).

Rezistence in vitro

Dabiskā tipa HIV-1 izolāti un iedarbība pret rezistentiem celmiem: 112 dienas ilgajā IIIB celma novērtēšanā vīrusi, kam kabotegravīra EC_{50} būtu paaugstinājusies > 10 reizes, netika novēroti. Pēc dabiskā tipa HIV-1 (ar T124A polimorfismu) novērtēšanas kabotegravīra klātbūtnē tika konstatētas šādas integrāzes (IN) mutācijas: Q146L (kārtas izmaiņu diapazons 1,3-4,6), S153Y (kārtas izmaiņu diapazons 2,8-8,4) un I162M (kārtas izmaiņas = 2,8). Kā norādīts iepriekš, T124A konstatēšana nozīmē, ka tiek atlasīts iepriekš pastāvējis mazākuma variants, kuram ir tāda pati jutība pret kabotegravīru. Vērtējot dabiskā tipa HIV-1 NL-432 6,4 nm kabotegravīra klātbūtnē, līdz 56. dienai aminoskābju substitūcijas integrāzes apvidū netika konstatētas.

Starp vairākiem variantiem ar mutācijām vislielākās kārtas izmaiņas tika novērotas variantiem ar Q148K vai Q148R mutāciju. E138K/Q148H izraisīja jutības pret kabotegravīru kārtas samazināšanos 0,92 reizes, E138K/Q148R izraisīja jutības samazināšanos 12 reizes, bet E138K/Q148K izraisīja jutības pret kabotegravīru samazināšanos 81 reizi. G140C/Q148R un G140S/Q148R izraisīja jutības pret kabotegravīru samazināšanos attiecīgi 22 un 12 reizes. Lai gan N155H neizmainīja jutību pret kabotegravīru, N155H/Q148R jutību pret kabotegravīru samazināja 61 reizi. Citi varianti ar vairākām mutācijām, kuru gadījumā FC samazinājās 5-10 reizes, ir: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) un E92Q/N155H (FC=5,3).

Rezistence in vivo

HPTN 083

Pētījuma HPTN 083 primārajā analīzē bija 13 infekcijas gadījumi kabotegravīra grupā un 39 infekcijas gadījumi tenofovirā disoproksila fumarāta (TDF)/emtricitabīna (FTC) grupā. Kabotegravīra grupā radās 5 infekcijas gadījumi kabotegravīra PKP injekciju saņemšanas laikā, no kuriem 4 dalībnieki injekcijas saņēma laikā, bet 1 dalībniekam viena injekcija bija veikta neatbilstoši shēmai. Pieci inficēšanās gadījumi radās ≥ 6 mēnešus pēc kabotegravīra PKP pēdējās devas. Trīs inficēšanās gadījumi radās perorālā ievadperioda laikā.

Mēģinājums noteikt HIV genotipu un fenotipu tika izdarīts pirmajā vizītē, kad HIV slodze bija > 500 kopijas/ml. No 13 inficēšanās gadījumiem kabotegravīra grupā 4 dalībniekiem bija INSTI rezistences mutācijas. TDF/FTC grupā starp 4 dalībniekiem ar rezistenci pret NRTI (tai skaitā 3 dalībnieki, kuriem bija rezistence pret vairāku grupu zālēm) bija 3 dalībnieki ar M184V/I un viens dalībnieks ar K65R.

Nevienam no 5 dalībniekiem, kuri inficējās pēc ilgstoša kabotegravīra lietošanas pārtraukuma, nebija INSTI rezistences mutācijas. Vienam no 5 dalībniekiem, kuram bija tikai 770 kopijas/ml HIV-1 RNS, nevarēja noteikt ne genotipu, ne fenotipu. Integrāzes fenotipu nevarēja noteikt vienam no atlikušajiem 4 dalībniekiem. Pārējiem 3 dalībniekiem saglabājās jutība pret visiem INSTI.

Trīs dalībnieki inficējās perorālās ievadfāzes laikā pirms kabotegravīra injekciju saņemšanas. Vienam dalībniekam ar nenosakāmu kabotegravīra līmeni plazmā nebija INSTI rezistences mutāciju, un viņš bija jutīgs pret visiem INSTI. Diviem dalībniekiem ar nosakāmu kabotegravīra koncentrāciju plazmā bija INSTI rezistences mutācijas. Pirmajam dalībniekam bija INSTI rezistences mutācijas E138E/K, G140G/S, Q148R un E157Q. Integrāzes fenotipu nebija iespējams ģenerēt. Otram dalībniekam bija INSTI rezistences mutācijas E138A un Q148R. Šis vīruss bija rezistents pret kabotegravīru (kārtas izmaiņas = 5,92), bet jutīgs pret dolutegravīru (kārtas izmaiņas = 1,69).

Pieci dalībnieki inficējās ar HIV-1, neraugoties uz pareizā laikā veiktām kabotegravīra injekcijām 4 dalībniekiem un vienu neatbilstoši shēmai veiktu injekciju vienam dalībniekam. Diviem dalībniekiem vīrusa slodze bija pārāk zema, lai to analizētu. Trešajam dalībniekam nebija INSTI rezistences mutāciju pirmajā virēmijas konstatēšanas vizītē (17. nedēļā), bet bija R263K 112 un 117 dienas vēlāk. Lai gan 112 dienas vēlāk fenotipu nebija iespējams noteikt, 117. dienā noteiktais fenotips liecināja, ka šis vīruss ir jutīgs gan pret kabotegravīru (kārtas izmaiņas = 2,32), gan pret dolutegravīru (kārtas izmaiņas = 2,29). Ceturtajam dalībniekam bija INSTI rezistences mutācijas G140A un Q148R. Fenotips liecināja par rezistenci pret kabotegravīru (kārtas izmaiņas = 13), un par jutību pret dolutegravīru (kārtas izmaiņas = 2,09). Piektajam dalībniekam nebija INSTI rezistences mutāciju.

Papildus 13 inficēšanās gadījumiem vēl vienam dalībniekam bija HIV-1 infekcija iekļaušanas brīdī pētījumā un tajā laikā nebija INSTI rezistences mutāciju, taču pēc 60 dienām tika konstatēta INSTI rezistences mutācija E138K un Q148K. Fenotipu nebija iespējams ģenerēt.

Pēc primārās analīzes tika veikta paplašināta retrospektīva viroloģiska testēšana, lai labāk raksturotu inficēšanās ar HIV laiku. Tā rezultātā viens no 13 inficēšanās gadījumiem dalībniekam, kurš laicīgi saņēma kabotegravīra injekcijas, tika atzīts par prevalējošas infekcijas gadījumu.

HPTN 084

Pētījuma HPTN 084 primārajā analīzē bija 4 infekcijas gadījumi kabotagravīra grupā un 36 infekcijas gadījumi TDF/FTC grupā.

Kabotagravīra grupā 2 inficēšanās gadījumi notika injekciju saņemšanas laikā; vienam dalībniekam 3 kabotagravīra injekcijas bija ievadītas novēloti un abos gadījumos netika ievēroti norādījumi par kabotagravīra iekšķīgu lietošanu.

Divi infekciju gadījumi tika konstatēti pēc pēdējās iekšķīgi lietotās kabotagravīra devas; abi pētījuma dalībnieki nebija ievērojuši norādījumus par kabotagravīra iekšķīgu lietošanu. Pirmā vizīte, kad tika konstatēts HIV, bija aptuveni 11 nedēļas pēc viena pētījuma dalībnieka iekļaušanas un 57 nedēļas pēc otra pētījuma dalībnieka iekļaušanas.

Mēģinājums noteikt HIV genotipu tika izdarīts pirmajā vizītē, kad HIV slodze bija > 500 k/ml (pirmā vizīte, kad konstatēta virēmija). HIV genotipa noteikšanas rezultāti bija pieejami par 3 no 4 kabotagravīra grupas dalībniekiem. Nozīmīgas INSTI rezistences mutācijas netika konstatētas.

HIV genotipa noteikšanas rezultāti bija pieejami par 33 no 36 inficēšanās gadījumiem TDF/FTC grupā. Vienam dalībniekam bija nozīmīga NRTI mutācija (M184V); šim dalībniekam bija arī rezistence pret NNRTI ar K103N mutāciju. Vēl deviņiem citiem dalībniekiem bija rezistence pret NNRTI (septiņiem bija K103N atsevišķi vai kopā ar E138A vai P225H; vienam bija tikai K101E; vienam bija tikai E138K).

Pēc primārās analīzes tika veikta paplašināta retrospektīva viroloģiska testēšana, lai labāk raksturotu inficēšanās ar HIV-1 laiku. Tā rezultātā 1 no 4 inficēšanās gadījumiem ar HIV-1 dalībniekiem, kuri saņēma kabotagravīru, tika atzīts par prevalējošas infekcijas gadījumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kabotagravīra efektivitāte, lietojot to PKP, tika vērtēta divos randomizētos (1:1), dubultmaskētos, daudzcentru, divu grupu kontrolētos pētījumos. Kabotagravīra efektivitāte tika salīdzināta ar vienu reizi dienā iekšķīgi lietotu tenofoviru fumarātu (TDF)/emtricitabīnu (FTC).

Dalībnieki, kuri tika randomizēti kabotagravīra lietošanai, uzsāka perorālo ievadperiodu, lietojot vienu kabotagravīra 30 mg tableti un placebo dienā līdz 5 nedēļām ilgi, pēc tam tika veiktas kabotagravīra intramuskulāras (i.m.) injekcijas (viena 600 mg injekcija 1. un 2. mēnesī, turpmāk ik pēc 2 mēnešiem) un katru dienu tika lietota placebo tablete. Dalībnieki, kuri tika randomizēti TDF/FTC lietošanai, uzsāka perorālu TDF 300 mg/FTC 200 mg un placebo lietošanu līdz 5 nedēļām ilgi, pēc tam lietojot TDF 300 mg/FTC 200 mg dienā un placebo (i.m.) injekcijas (3 ml, 20 % injicējama lipīdu emulsija 1. un 2. mēnesī un turpmāk ik pēc 2 mēnešiem).

HPTN 083

Vismaz līdzvērtības pētījumā 4566 cispersonas vīrieši un transpersonas sievietes, kurām bija dzimumattiecības ar vīriešiem, tika randomizētas attiecībā 1:1 un kā maskētas pētījuma zāles līdz 153. nedēļai saņēma vai nu kabotagravīru (n=2281), vai TDF/FTC (n=2285).

Pētījuma sākumā dalībnieku vecuma mediāna bija 26 gadi, 12 % bija transpersonas sievietes, 72 % bija citas, nevis baltās rases pārstāvji, 67 % bija < 30 gadu un < 1 % dalībnieku bija vecāki par 60 gadiem.

Primārais mērķa kritērijs bija HIV infekcijas gadījumu skaits pētījuma dalībniekiem, kuri pēc nejaušības principa iedalīti ārstēšanai ar iekšķīgi lietojamu kabotagravīru un ar kabotagravīra injekcijām, salīdzinot ar iekšķīgi lietotu TDF/FTC (koriģēts attiecībā uz agrīnu lietošanas pārtraukšanu). Primārā analīze pierādīja kabotagravīra pārākumu salīdzinājumā ar TDF/FTC, jo inficēšanās ar HIV risks bija samazinājies par 66 %, riska attiecība (95 % TI) 0,34 (0,18, 0,62);

turpmākas pārbaudes atklāja, ka viens inficēšanās gadījums kabotegravīra lietošanas laikā prevalē, bet pēc tam inficēšanās gadījumu risks samazinās par 69 %, salīdzinot ar TDF/FTC (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs: HIV infekcijas gadījumu skaita salīdzinājums pētījuma HPTN 083 randomizētajā fāzē (mITT, paplašināta retrospektīva viroloģiskā testēšana)

	Kabotegravīrs (N=2278)	TDF/FTC (N=2281)	Pārākuma P vērtība
Persongadi	3211	3193	
HIV-1 infekcijas gadījumi (sastopamības rādītājs uz 100 persongadiem)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Riska attiecība (95 % TI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Pēc primārās analīzes tika veikta paplašināta retrospektīva viroloģiska testēšana, lai labāk raksturotu inficēšanās ar HIV laiku. Tā rezultātā viens no 13 inficēšanās gadījumiem kabotegravīra lietošanas laikā tika atzīts par prevalējošas infekcijas gadījumu. Oriģinālā riska attiecība (95 % TI), kas noteikta primārajā analīzē, ir 0,34 (0,18, 0,62).

Visās apakšgrupu analīzēs konstatētie fakti atbilda vispārējai aizsargājošai iedarbībai, kabotegravīra grupā randomizētajiem dalībniekiem tika novērots mazāks HIV-1 inficēšanās gadījumu skaits nekā TDF/FTC grupā randomizētajiem dalībniekiem (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. HIV-1 infekcijas gadījumu skaits atbilstoši apakšgrupai pētījumā HPTN 083 (mITT, paplašināta retrospektīva viroloģiskā testēšana)

Apakšgrupa	Kabotegravīrs Sastopamība uz 100 persongadiem	Kabotegravīra lietošanas persongadi	TDF/FTC Sastopamība uz 100 persongadiem	TDF/FTC persongadi	RA (95 % TI)
Vecums					
< 30 gadu	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 gadu	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Dzimums					
<i>MSM</i>	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
<i>TGW</i>	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rase (ASV)					
Melnā	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Cita, nevis melnā	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Reģions					
ASV	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latīņamerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)

Āzija	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Āfrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cispersonas vīrieši, kuriem ir dzimumattiecības ar vīriešiem (*cisgender men who have sex with men*)

TGW = transpersonas sievietes, kurām ir dzimumattiecības ar vīriešiem (*transgender women who have sex with men*)

HPTN 084

Pārākuma pētījumā HPTN 084 3224 cispersonas sievietes tika randomizētas attiecībā 1:1 un kā maskētas pētījuma zāles līdz 153. nedēļai saņēma vai nu kabotegravīru (n=1614), vai TDF/FTC (n=1610).

Pētījuma sākumā dalībnieku vecuma mediāna bija 25 gadi, > 99 % bija citas, nevis baltās rases pārstāvji, > 99 % bija cispersonas sievietes un 49 % bija jaunāki par 25 gadiem, maksimālais vecums bija 45 gadi.

Primārais mērķa kritērijs bija HIV infekcijas gadījumu skaits pētījuma dalībniekiem, kuri pēc nejaušības principa iedalīti ārstēšanai ar iekšķīgi lietojamu kabotegravīru un ar kabotegravīra injekcijām, salīdzinot ar iekšķīgi lietotu TDF/FTC (koriģēts attiecībā uz agrīnu lietošanas pārtraukšanu). Primārā analīze pierādīja kabotegravīra pārākumu ($p < 0,0001$) salīdzinājumā ar TDF/FTC, jo inficēšanās ar HIV-1 risks bija samazinājies par 88 %, riska attiecība (95 % TI) 0,12 (0,05, 0,31); turpmākas pārbaudes atklāja, ka 1 inficēšanās gadījums kabotegravīra lietošanas laikā prevalē, bet pēc tam inficēšanās ar HIV-1 risks samazinās par 90 %, salīdzinot ar TDF/FTC (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs pētījumā HPTN 084: HIV infekcijas gadījumu skaita salīdzinājums randomizētajā fāzē (mITT, paplašināta retrospektīva viroloģiskā testēšana)

	Kabotegravīrs (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Pārākuma P vērtība
Persongadi	1960	1946	
HIV-1 infekcijas gadījumi (sastopamības rādītājs uz 100 persongadiem)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Riska attiecība (95 % TI)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

¹Pēc primārās analīzes tika veikta paplašināta retrospektīva viroloģiska testēšana, lai labāk raksturotu inficēšanās ar HIV-1 laiku. Tā rezultātā 1 no 4 inficēšanās gadījumiem ar HIV-1 dalībniekiem, kuri saņem kabotegravīru, tika atzīts par prevalējošas infekcijas gadījumu. Oriģinālā riska attiecība, kas koriģēta atbilstoši agrīnai zāļu lietošanas pārtraukšanai (95 % TI) un noteikta primārajā analīzē, ir 0,12 (0,05, 0,31).

Iepriekš plānotās apakšgrupu analīzēs konstatētie fakti atbilda vispārējai aizsargājošai iedarbībai, kabotegravīra grupā randomizētajiem dalībniekiem tika novērots mazāks HIV-1 inficēšanās gadījumu skaits nekā TDF/FTC grupā randomizētajiem dalībniekiem (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. HIV-1 infekcijas gadījumu skaits atbilstoši apakšgrupai pētījumā HPTN 084 (mITT, paplašināta retrospektīva viroloģiskā testēšana)

Apakšgrupa	Kabotegravīrs Sastopamība uz 100 persongadiem	Kabotegravīra lietošanas persongadi	TDF/FTC Sastopamība uz 100 persongadiem	TDF/FTC persongadi	RA (95 % TI)
Vecums					

< 25 gadi	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 gadi	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
KMI					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Apretude injekcijām bērniem līdz 12 gadu vecumam HIV-1 infekcijas profilaksei.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kabotegravīra farmakokinētika veselām un ar HIV inficētām pētāmām personām ir līdzīga. Kabotegravīra farmakokinētiskā mainība ir mērena vai liela. Ar HIV inficētām pētāmām personām, kuras piedalās 3. fāzes pētījumos CVb% attiecībā uz C_{tau} bija diapazonā no 39 līdz 48 %. Ievadot vienu devu ar ilgstošās darbības kabotegravīra injekciju, tika novērota lielāka mainība pētāmo personu vidū no 65 % līdz 76 %.

9. tabula. Farmakokinētiskie rādītāji pieaugušajiem pēc kabotegravīra iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā un intramuskulāro injekciju uzsākšanas un turpmākas ievadīšanas ik pēc 2 mēnešiem

Zāļu lietošanas fāze	Dozēšanas shēma	Ģeometriskā vidējā vērtība (5.; 95. procentīle) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Perorālā ievadterapija ³ (pēc izvēles)	30 mg vienu reizi dienā	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Terapijas uzsākšanas injekcija ⁴	600 mg i.m. terapijas uzsākšanas deva	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Injekcija ik pēc 2 mēnešiem ⁵	600 mg i.m. ik pēc 2 mēnešiem	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

¹ Farmakokinētisko (FK) rādītāju vērtības tika noteiktas, pamatojoties uz individuāliem *post-hoc* aprēķiniem no populācijas FK modeļiem 3. fāzes ārstēšanas pētījumos iekļautām pētāmām personām.

² tau ir dozēšanas intervāls: 24 stundas iekšķīgai lietošanai; 1 mēnesis sākotnējai injekcijai un 2 mēneši ik pēc 2 mēnešiem ievadāmām ilgstošās darbības injicējamās suspensijas i.m. injekcijām.

³ Perorālās ievadterapijas farmakokinētisko rādītāju vērtības atspoguļo līdzsvara stāvokli.

⁴ Sākotnējās injekcijas C_{max} vērtības atspoguļo galvenokārt iekšķīgu lietošanu, jo sākotnējā injekcija tika ievadīta tajā pašā dienā, kad tika lietota pēdējā perorālā deva; taču AUC_(0-tau) un C_{tau} vērtības atspoguļo sākotnējo injekciju. Ievadot ar HIV inficētiem recipientiem (n = 110) bez perorālā ievadperioda, novērotā kabotegravīra ģeometriski vidējā (5., 95. procentīle) C_{max} (1 nedēļu pēc sākotnējās injekcijas) bija 1,89 mkg/ml (0,438, 5,69), un C_{tau} bija 1,43 mkg/ml (0,403, 3,90).

⁵ Farmakokinētisko rādītāju vērtības atspoguļo līdzsvara stāvokli.

Uzsūkšanās

Kabotegravīra injekcijām piemīt uzsūkšanās ierobežota farmakokinētika, jo kabotegravīrs sistēmiskajā asinsritē no sēžas muskuļa uzsūcas lēnām, kā rezultātā koncentrācija plazmā ir noturīga. Pēc vienas 600 mg devas intramuskulāras ievadīšanas kabotegravīra koncentrācija plazmā ir nosakāma pirmajā dienā, kad kabotegravīra koncentrācijas mediāna 0,290 µg/ml tiek sasniegta 4 stundas pēc devas ievadīšanas, kas pārsniedz *in vitro* PA-IC90 0,166 µg/ml, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek

sasniegta ar T_{\max} mediānu 7 dienas. Mērķa koncentrācija tiek sasniegta pēc sākotnējas intramuskulāras (i.m.) injekcijas (skatīt 9. tabulu). Pēc vienas injekcijas kabotegravīrs plazmā ir konstatēts līdz 52 nedēļām ilgi vai ilgāk.

Izkliede

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, kabotegravīrs izteikti (aptuveni > 99 %) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Pēc iekšķīgi lietojamo tablešu lietošanas vidējais šķietamais perorālais izklijes tilpums (Vz/F) plazmā bija 12,3 l. Cilvēkiem aprēķinātais kabotegravīra Vc/F plazmā bija 5,27 l, un Vp/F bija 2,43 l. Šie aprēķinātie tilpumi kopā ar pieņēmumu par augstu F liecina, ka notiek kabotegravīra izplatīšanās ekstracelulārajā telpā.

Kā novērots pētījumā ar veselīgiem dalībniekiem (n=15), pēc vienas 600 mg devas i.m. injekcijas kabotegravīrs ir sastopams sieviešu un vīriešu dzimumorgānos. Kabotegravīra koncentrācijas mediāna 3. dienā (kad tika ņemts pirmais audu FK paraugs) bija 0,49 µg/ml dzemdes kakla audos, 0,29 µg/ml dzemdes kakla un maksts šķidrums, 0,37 µg/ml maksts audos, 0,32 µg/ml taisnās zarnas audos un 0,69 µg/ml taisnās zarnas šķidrums, kas pārsniedz *in vitro* PA-IC90.

In vitro kabotegravīrs nebija organisko anjonu transportpolipeptīda (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 vai organisko katjonu transportvielas (OCT1) substrāts.

Biotransformācija

Kabotegravīru metabolizē galvenokārt UGT1A1 un nedaudz UGT1A9. Kabotegravīrs ir galvenais plazmā cirkulējošais savienojums, kas veido > 90 % no plazmā esošā kopējā radioloģiski iezīmētā oglekļa daudzuma. Pēc iekšķīgas lietošanas cilvēkiem kabotegravīrs tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā; caur nierēm neizmainīts kabotegravīrs tiek izvadīts maz (< 1 % devas). 47 % kopējās iekšķīgi lietotās devas izdalās neizmainīta kabotegravīra veidā ar izkārnījumiem. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai tā daļu veido neabsorbētas zāles vai glikuronīda konjugāta ekskrecija ar žulti. Glikuronīda konjugāts var tikt sadalīts tālāk, zarnu lūmenā veidojot pamatsavienojumu. Tika novērots, ka kabotegravīrs ir konstatējams no divpadsmitpirkstu zarnas ņemtās žults paraugos. Arī glikuronīda metabolīts bija konstatējams dažos, bet ne visos no divpadsmitpirkstu zarnas ņemtajos žults paraugos. 27 % kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti ar urīnu, galvenokārt glikuronīda metabolīta veidā (75 % no urīnā konstatējamās radioaktivitātes, 20 % no kopējās devas).

Kabotegravīrs nav klīniski nozīmīgs šādu enzīmu un transportvielu inhibitori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 un UGT2B17, P-gp, BCRP, žults sāļu eksporta sūknis (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, vairāku zāļu un toksīnu izvadīšanas transportviela (MATE) 1, MATE 2-K, vairāku zāļu rezistences proteīns (MRP) 2 vai MRP4.

Eliminācija

Kabotegravīra vidējo šķietamo terminālās fāzes eliminācijas pusperiodu ierobežo uzsūkšanās ātrums, un aprēķināts, ka pēc vienas devas i.m. ievadīšanas tas ir 5,6-11,5 nedēļas. Nozīmīgi ilgāks šķietamais pusperiods salīdzinājumā ar iekšķīgo lietošanu atspoguļo elimināciju no injekcijas vietas sistēmiskajā asinsritē. Šķietamais CL/F bija 0,151 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Vienreiz vai atkārtoti i.m. injicējot devas diapazonā no 100 līdz 800 mg, kabotegravīra ekspozīcija plazmā palielinās proporcionāli vai nedaudz mazāk nekā proporcionāli devai.

Polimorfismi

Ar veselīgiem un ar HIV inficētiem dalībniekiem veikto pētījumu metaanalīzē ar HIV inficētiem dalībniekiem ar UGT1A1 genotipiem, kas nosaka sliktu kabotegravīra metabolismu, kabotegravīra

AUC, C_{max} un C_{tau} līdzsvara stāvoklī pēc ilgstošas iedarbības injekcijas ievadīšanas bija palielinājies vidēji 1,2 reizes salīdzinājumā ar dalībniekiem, kuriem bija ar normālu UGT1A1 metabolismu saistīti genotipi. Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Individīdiem ar UGT1A1 polimorfismiem deva nav jāpielāgo.

Īpašas populācijas

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzes neliecināja par klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz kabotegravīra kopējo iedarbību. Turklāt pētījumā HPTN 083 atkarībā no dzimuma, tai skaitā cispersonām vīriešiem un transpersonām sievietēm, kuras lieto vai nelieto krustenisku dzimumhormonu terapiju, netika novērotas klīniski nozīmīgas kabotegravīra koncentrācijas plazmā atšķirības. Tādēļ dzimuma dēļ deva nav jāpielāgo.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīzes neliecināja par rases klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabotegravīra iedarbību, tādēļ, ņemot vērā rasi, deva nav jāpielāgo.

Ķermeņa masas indekss (ĶMI)

Populācijas farmakokinētikas analīzes neliecināja par ĶMI klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabotegravīra iedarbību, tādēļ, ņemot vērā ĶMI, deva nav jāpielāgo.

Pusaudži

Populācijas farmakokinētikas analīzēs netika konstatētas klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem un ar HIV-1 inficētiem un neinficētiem pieaugušiem dalībniekiem no kabotegravīra izstrādes programmas, tādēļ pusaudžiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg deva nav jāpielāgo.

10. tabula. Prognozētie farmakokinētiskie rādītāji pēc kabotegravīra iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā un sākotnējām un turpmākām intramuskulārām injekcijām ik pēc 2 mēnešiem 12-18 gadus veciem pusaudžiem pētījuma dalībniekiem (ar ķermeņa masu ≥ 35 kg)

Zāļu lietošanas fāze	Dozēšanas shēma	Ģeometriskā vidējā vērtība (5.; 95. procentile) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Perorālā ievadterapija ³ (pēc izvēles)	30 mg vienu reizi dienā	193 (106, 346)	14,4 (8,02, 25,5)	5,79 (2,48, 12,6)
Terapijas uzsākšanas injekcija ⁴	600 mg i.m. terapijas uzsākšanas deva	2123 (881, 4938)	11,2 (5,63, 21,5)	1,84 (0,64, 4,52)
Injekcija ik pēc 2 mēnešiem ⁵	600 mg i.m. ik pēc 2 mēnešiem	4871 (2827, 8232)	7,23 (3,76, 14,1)	2,01 (0,64, 4,73)

¹ Farmakokinētisko (FK) rādītāju vērtības tika noteiktas, pamatojoties uz populācijas FK modeļa simulācijām virtuāliem ar HIV-1 inficētiem 35-156 kg smagiem pusaudžiem.

² tau ir dozēšanas intervāls: 24 stundas iekšķīgai lietošanai; 1 mēnesis sākotnējai injekcijai, 2 mēneši ik pēc 2 mēnešiem ievadāmām ilgstošās darbības injicējamās suspensijas i.m. injekcijām.

³ Perorālās ievadterapijas farmakokinētisko rādītāju vērtības atspoguļo līdzsvara stāvokli.

⁴ Sākotnējās injekcijas C_{max} vērtības atspoguļo galvenokārt iekšķīgu lietošanu, jo sākotnējā injekcija tika ievadīta tajā pašā dienā, kad tika lietota pēdējā perorālā deva; taču AUC_(0-tau) un C_{tau} vērtības atspoguļo sākotnējo injekciju.

⁵ Farmakokinētisko rādītāju vērtības atspoguļo līdzsvara stāvokli.

Gados vecāki cilvēki

Kabotegravīra populācijas farmakokinētikas analīze neliecināja par vecuma klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabotegravīra kopējo iedarbību. Dati par kabotegravīra farmakokinētiku > 65 gadus vecām pētāmām personām ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības starp pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL <30 ml/min un netiek veikta dialīze) un atbilstošām veselām pētāmām personām nekonstatēja. Individīdiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kuriem netiek veikta dialīze) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts indivīdiem, kuriem tiek veikta dialīze.

Aknu darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības starp pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un atbilstošām veselām pētāmām personām nekonstatēja. Individīdiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekme uz kabotegravīra farmakokinētiku nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Kabotegravīrs nebija mutagēns vai klastogēns, izmantojot *in vitro* testus baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām, kā arī *in vivo* graužēju kodoliņu testā. Ilgtermiņa pētījumos pelēm un žurkām kabotegravīrs nebija kancerogēns.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi

Uz žurku tēviņiem un mātītēm, kuri tika ārstēti ar kabotegravīru, lietojot iekšķīgi devas līdz 1000 mg/kg dienā (> 20 reizes lielāka iedarbība par to, kāda cilvēkiem tiek sasniegta, lietojot iekšķīgi maksimālo ieteicamo devu (MRHD) 30 mg dienā), nebija efekta.

Embriofetālās attīstības pētījumā netika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz attīstību pēc kabotegravīra iekšķīgas lietošanas grūsnām trusenēm līdz mātītei toksiskam devas līmenim 2000 mg/kg dienā (0,66 reizes lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkiem, lietojot iekšķīgi MRHD) un grūsnām žurkām līdz devas līmenim 1000 mg/kg dienā (> 30 reizu lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkiem, lietojot iekšķīgi MRHD). Žurkām, lietojot iekšķīgi 1000 mg/kg dienā, tika novērotas augļa augšanas izmaiņas (samazināta ķermeņa masa). Pētījumos ar grūsnām žurkām tika konstatēts, ka kabotegravīrs šķērso placentu un ir konstatējams augļa audos.

Žurku prenatālos un postnatālos (PPN) pētījumos kabotegravīrs konsekventi aizkavēja dzemdību sākšanos, un palielināja nedzīvi dzimušo mazuļu un mirušo jaundzimušo skaitu, lietojot iekšķīgi devas pa 1000 mg/kg dienā (> 30 reizu lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkiem, lietojot iekšķīgi MRHD). Mazākā devā pa 5 mg/kg dienā (kas aptuveni 10 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkiem, lietojot iekšķīgi MRHD) kabotegravīrs nebija saistīts ar aizkavētām dzemdībām vai jaundzimušo mirstību. Ar trušiem un žurkām veiktajos pētījumos netika konstatēta ietekme uz dzīvildzi, ja augļi nāca pasaulē ķeizargrieziena ceļā. Ņemot vērā kopējās iedarbības attiecību, nozīme cilvēkiem nav zināma.

Atkārtotu devu toksicitāte

Ilgstoša lielu kabotegravīra dienas devu lietošana ir novērtēta atkārtotas perorālas devas toksicitātes pētījumos žurkām (26 nedēļas) un pērtiķiem (39 nedēļas). Žurkām un pērtiķiem, kuriem kabotegravīrs tika lietots iekšķīgi devās līdz attiecīgi 1000 mg/kg dienā vai 500 mg/kg dienā, netika konstatētas ar zālēm saistītas nevēlamas blakusparādības.

14 un 28 dienas ilgā toksicitātes pētījumā pērtiķiem tika novērota ietekme uz kuņģa-zarnu traktu (ķermeņa masas zudums, vemšana, šķidri/ūdeņaini izkārnījumi un vidēji smaga vai smaga dehidratācija), un tās cēlonis bija lokāla (perorāla) zāļu lietošana, nevis sistēmiska toksicitāte.

Trīs mēnešus ilgā pētījumā ar žurkām, kad kabotegravīrs tika ievadīts vienu reizi mēnesī ar subkutānu (s.c.) injekciju (devā līdz 100 mg/kg); vienu reizi mēnesī ar i.m. injekciju (devā līdz 75 mg/kg) vai vienu reizi nedēļā ar s.c. injekciju (devā 100 mg/kg), netika konstatētas nevēlamas blakusparādības un jauna toksiska ietekme uz mērķa orgāniem (kad iedarbība >49 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkiem, lietojot MRHD 600 mg i.m.).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Polisorbāts 20 (E432)
Makrogols (E1521)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Šļircē ievilkta suspensijas derīguma termiņš

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 2 stundas 25°C temperatūrā. Kad suspensija ir ievilkta šļircē, injekcija jāveic pēc iespējas drīzāk, taču zāles drīkst glabāt līdz 2 stundām ilgi. Ja 2 stundas ir pagājušas, zāles, šļirce un adata ir jāiznīcina. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Nesasaldēt.

Suspensija šļircē

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (skatīt 6.3. apakšpunktu).

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai

Brūns 1. hidrolītiskās klases stikla 3 ml flakons ar brombutilgumijas aizbāzni, pelēku alumīnija pārsegumu un oranžu atvāzamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielumi ir 1 vai 25 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Turiet flakonu stingri un spēcīgi kratiet pilnas 10 sekundes. Apgrieziet flakonu otrādi un pārbaudiet, vai ir izveidojusies suspensija. Tai jāizskatās viendabīgai. Ja suspensija nav viendabīga, sakratiet flakonu vēlreiz. Nelieli gaisa burbuļi ir normāla parādība.

Pilnīgi norādījumi par lietošanu un rīkošanos ar Apretude injekciju ir sniegti lietošanas instrukcijā (skatīt norādījumus par lietošanu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

- ▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apretude 30 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur kabotegravīra nātrija sāli, kas atbilst 30 mg kabotegravīra (*cabotegravium*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 155 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Baltas, ovālas apvalkotās tabletes (aptuveni 8,0 mm reiz 14,3 mm), ar iespaidumu “SV CTV” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Apretude ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar drošāka seksa praksi īslaicīgai pirmskontakta profilaksei (PKP), lai samazinātu HIV-1 infekcijas iegūšanas risku seksuāla kontakta ceļā augsta riska grupas pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Apretude tabletes drīkst lietot:

- iekšķīgi kā ievadterapiju, lai novērtētu Apretude panesamību pirms ilgstošas darbības kabotegravīra injekcijas lietošanas;
- iekšķīgi kā PKP indivīdiem, kuri izlaidīs plānoto devas ievadīšanu ar kabotegravīra injekciju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Apretude jāparaksta veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieredze HIV PKP nodrošināšanā.

Pirms kabotegravīra lietošanas uzsākšanas indivīdiem ir jāveic HIV-1 tests (skatīt 4.3. apakšpunktu). Gan kombinētā antigēna/antivielu testa, gan HIV-RNS testa rezultātam ir jābūt negatīvam. Zāļu nozīmētājiem ieteicams veikt abas pārbaudes, pat ja HIV-RNS testa rezultāts būs pieejams pēc iekšķīgās lietošanas. Ja kombinētu testēšanas stratēģiju ar abiem testiem nav iespējams realizēt, testi jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Pirms Apretude lietošanas uzsākšanas indivīdi ir rūpīgi jāatlasa, viņiem ir jāsniedz piekrišana nepieciešamajai dozēšanas shēmai un šie cilvēki jākonsultē par to, cik svarīgi ir ierasties uz plānotajām zāļu ievadīšanas vizītēm, lai varētu pazemināt inficēšanās ar HIV-1 risku.

Veselības aprūpes speciālists un indivīds var nolemt pirms Apretude injekciju uzsākšanas perorālai ievadterapijai lietot kabotegravīra tabletes, lai novērtētu panesamību (skatīt 1. tabulu), vai arī var lietošanu uzsākt uzreiz ar Apretude injekcijām (skatīt Apretude injekciju zāļu aprakstu).

Devas

Perorāla ievadterapija

Perorālai ievadterapijai kabotegravīra tabletes jālieto aptuveni vienu mēnesi (vismaz 28 dienas), lai novērtētu kabotegravīra panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Viena Apretude 30 mg tablete ir jālieto vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā.

1. tabula. Ieteicamā dozēšanas shēma

	Perorāla ievadterapija
Zāles	1. mēnesī
Apretude	30 mg vienu reizi dienā

Iekšķīga lietošana izlaistu kabotegravīra injekciju vietā

Ja nav iespējams izvairīties no plānotās injekcijas vizītes kavēšanas par vairāk nekā 7 dienām, lai aizstātu vienu plānotu injekcijas vizīti, var lietot Apretude 30 mg tabletes vienu reizi dienā. Perorālās terapijas pirmā deva jālieto divus mēnešus (+/- 7 dienas) pēc kabotegravīra pēdējās injekcijas. Ja perorālās PKP ilgums pārsniedz divus mēnešus, ieteicams izmantot citu PKP shēmu.

Injekciju ievadīšana jāatsāk iekšķīgas zāļu lietošanas pabeigšanas dienā vai 3 dienu laikā pēc tam (skatīt Apretude injekcijas zāļu aprakstu).

Izlaistas devas

Ja indivīds ir izlaidis Apretude tablešu devu, indivīdam izlaistā deva jālieto pēc iespējas drīzāk, ja nākamo 12 stundu laikā nav jālieto nākamā deva. Ja nākamā deva jālieto nākamo 12 stundu laikā, indivīds nedrīkst lietot izlaisto devu, un vienkārši jāatsāk ierastā dozēšanas shēma.

Vemšana

Ja indivīdam ir vemšana 4 stundu laikā pēc Apretude tablešu lietošanas, jālieto vēl viena Apretude tablete. Ja indivīdam vemšana ir vairāk nekā 4 stundas pēc Apretude tablešu lietošanas, indivīdam nav jālieto vēl viena tablete, kamēr nav pienācis plānotais nākamās devas lietošanas laiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem indivīdiem deva nav jāpielāgo. Dati par kabotegravīra lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem indivīdiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīra iedarbība indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas [skatīt 5.2. apakšpunktu]) nav pētīta. Indivīdam ar smagiem aknu darbības traucējumiem kabotegravīrs jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min un dialīze netiek veikta [skatīt 5.2. apakšpunktu]) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts indivīdiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tiek veikta nieru aizstājterapija. Tā kā vairāk nekā 99 % kabotegravīra saistās ar olbaltumvielām, nav sagaidāms, ka dialīze izmainīs kabotegravīra iedarbību. Indivīdam, kuram tiek veikta nieru aizstājterapija, kabotegravīrs jālieto piesardzīgi.

Pediātriskā populācija

Kabotegravīra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 35 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Indivīdi, kuriem ir nezināms vai pozitīvs HIV-1 statuss (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar rifampicīnu, rifapentīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēja HIV-1 infekcijas profilakses stratēģija

Apretude ne vienmēr var novērst inficēšanos ar HIV-1 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ar nozīmīgu pretvīrusu aktivitāti saistītas kabotegravīra koncentrācijas (> 4x atbilstoši proteīniem koriģētā inhibējošā koncentrācija, PA-IC90, skatīt 5.2. apakšpunktu) tiek sasniegtas un uzturētas dažu stundu laikā pēc perorālās ievadterapijas uzsākšanas. Precīzs laiks no Apretude lietošanas uzsākšanas HIV-1 PKP līdz maksimālai aizsardzībai pret HIV-1 infekciju nav zināms.

Apretude PKP jālieto vispārējas HIV-1 infekcijas profilakses stratēģijas ietvaros, kas ietver citu HIV-1 infekcijas novēršanas pasākumu izmantošanu (piemēram, zināšanas par HIV-1 statusu, regulāras pārbaudes attiecībā uz seksuāli transmisīvām infekcijām, prezervatīva lietošana).

Apretude drīkst lietot tikai inficēšanās ar HIV-1 riska pazemināšanai personām, kurām ir apstiprināts negatīvs HIV statuss (skatīt 4.3. apakšpunktu). Bieži atkārtoti jāapstiprina, ka indivīds nav inficējies ar HIV. Gan kombinētā antigēna/antivielu testa, gan HIV-RNS testa rezultātam ir jābūt negatīvam. Zāļu nozīmētājiem ieteicams veikt abas pārbaudes, pat ja HIV-RNS testa rezultāts būs pieejams pēc iekšķīgas lietošanas. Ja kombinētu testēšanas stratēģiju ar abiem testiem Apretude lietošanas laikā nav iespējams realizēt, testi jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Ja ir akūtas vīrusinfekcijas simptomi un ir aizdomas par nesenu (< 1 mēnesis) saskari ar HIV-1, atkārtoti jāapstiprina HIV-1 statuss.

Iespējamais rezistences risks

Ja indivīds inficējas ar HIV-1 pirms Apretude lietošanas vai tās laikā, vai arī pēc Apretude lietošanas pārtraukšanas, var izveidoties rezistence pret kabotegravīru. Lai mazinātu šo risku, ir svarīgi bieži apstiprināt negatīvu HIV-1 statusu. Gan kombinētā antigēna/antivielu testa, gan HIV-RNS testa rezultātam ir jābūt negatīvam. Zāļu nozīmētājiem ieteicams veikt abas pārbaudes, pat ja HIV-RNS testa rezultāts būs pieejams pēc kabotegravīra injekcijas. Ja kombinētu testēšanas stratēģiju ar abiem testiem nav iespējams realizēt, testi jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Indivīdiem, kuriem tiek diagnosticēta HIV-1 infekcija, nekavējoties jāsāk pretretrovīrusu terapija (PRT).

Tikai Apretude nav pilnīga HIV-1 infekcijas ārstēšanas shēma un daži indivīdiem ar nekonstatētu HIV-1 infekciju, kuri lietoja tikai Apretude, radās HIV-1 rezistences mutācijas.

Indivīdiem, kuri joprojām ir pakļauti inficēšanās ar HIV riskam, pēc kabotegravīra lietošanas pārtraukšanas ir jāapsver citas PKP formas, un to lietošana jāsāk 2 mēnešu laikā pēc pēdējās kabotegravīra injekcijas.

Līdzestības nozīme

Indivīdiem periodiski jānorāda, ka ir stingri jāievēro ieteiktā perorālās ievadterapijas dozēšanas shēma, lai samazinātu inficēšanās ar HIV-1 risku un rezistences veidošanās iespējamību.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar integrāzes inhibitoriem, tai skaitā kabotegravīru ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Šīm reakcijām bija raksturīgi izsitumi, konstitucionālas atrades un dažreiz orgānu disfunkcija, tai skaitā aknu bojājums. Ja rodas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi (tai skaitā, bet ne tikai smagas formas izsitumi vai izsitumi vienlaicīgi ar drudzi, vispārēju nespēku, nogurumu, muskuļu vai locītavu sāpēm, pūšļiem, mutes dobuma bojājumiem, konjunktivītu, sejas tūsku, hepatītu, eozinofiliju vai angioedēmu), Apretude un citu šo reakciju iespējami izraisījušo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ir jākontrolē klīniskais stāvoklis, tai skaitā aknu aminotransferāžu līmenis un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Par hepatotoksicitāti ir ziņots ierobežotam skaitam indivīdu, kuri saņem kabotegravīru un kuriem iepriekš ir bijusi vai nav bijusi aknu slimība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kabotegravīra perorālā ievadterapija klīniskajos pētījumos tika izmantota, lai palīdzētu identificēt indivīdus, kuriem var būt hepatotoksicitātes risks.

Ieteicama klīniska un laboratoriska kontrole, un Apretude tablešu lietošana ir jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta hepatotoksicitāte, un indivīdi ir jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pusaudži

Lietojot kabotegravīru, īpaši indivīdiem, kuriem iepriekš ir bijusi psihiska slimība, ir saņemti ziņojumi par pašnāvnieciskām domām un pašnāvības mēģinājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos pusaudžiem netika konstatēta palielināta psihisko slimību sastopamība salīdzinājumā ar pieaugušām pētāmām personām, ņemot vērā pusaudžu populācijas ievainojamību, pirms šo zāļu nozīmēšanas un periodiski Apretude lietošanas laikā pusaudži ir jākonsultē un jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Nozīmējot Apretude tabletes kopā ar zālēm, kas var samazināt to iedarbību, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Polivalentus katjonus saturošus antacīdus ieteicams lietot vismaz 2 stundas pirms un 4 stundas pēc Apretude tablešu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Indivīdi, kuriem ir reti sastopama pārmantota galaktozes nepanesamība, pilnīgs laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija, nedrīkst lietot šīs zāles.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu līdzekļu ietekme uz kabotegravīra farmakokinētiku

Kabotegravīru metabolizē galvenokārt uridīna difosfāta glikuronoziltransferāze (UGT) 1A1 un mazākā mērā UGT1A9. Paredzams, ka zāles, kas ir spēcīgi UGT1A1 vai UGT1A9 induktori, pazeminās kabotegravīra koncentrāciju plazmā, izraisot neefektivitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu un turpmāk 2. tabulu). Individīdiem ar vāja UGT1A1metabolizētāja statusu, kuriem konstatējama maksimāla klīniska UGT1A1 inhibīcija, iekšķīgi lietota kabotegravīra vidējais AUC, C_{max} un C_{tau} paaugstinājās līdz 1,5 reizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). UGT1A1 inhibitoru klātbūtnē Apretude deva nav jāpielāgo.

Kabotegravīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, taču tā lielās caurlaidības dēļ, lietojot vienlaicīgi ar P-gp vai BCRP inhibitoriem, uzsūšanās izmaiņas nav gaidāmas.

Kabotegravīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo kabotegravīrs neietekmēja citohroma P450 (CYP) 3A4 substrāta midazolāma iedarbību. *In vitro* kabotegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4.

In vitro kabotegravīrs inhibēja organisko anjonu transportvielas (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu m$) un OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu m$). Kabotegravīrs var palielināt OAT1/3 substrātu AUC pat par aptuveni 80 %, tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir OAT1/3 substrāti ar šauru terapeitiskās darbības indeksu (piemēram, metotreksātu), ieteicams ievērot piesardzību.

Pamatojoties uz *in vitro* un klīnisko zāļu mijiedarbības profilu, nav sagaidāms, ka kabotegravīrs varētu izmainīt citu pretretrovīrusu līdzekļu, tai skaitā proteāzes inhibitoru, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, integrāzes inhibitoru, iekļuves inhibitoru un ibalizumaba koncentrāciju.

2. tabulā sniegtā informācija par zāļu mijiedarbību ir iegūta no pētījumiem ar iekšķīgi lietojamu kabotegravīru (pieaugums ir apzīmēts ar “↑”, samazinājums ar “↓”, izmaiņu neesamība ar “↔”, laukums zem koncentrācijas un laika līknes ar “AUC”, maksimālā novērotā koncentrācija ar “ C_{max} ”, koncentrācija zāļu lietošanas intervāla beigās ar “ C_{τ} ”).

2. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapijas jomas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās pārmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>HIV-1 pretvīrusu līdzekļi</i>		
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors: Etravirīns	Kabotegravīrs ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirīns būtiski neizmainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Apretude tablešu deva nav jāpielāgo.
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors: Rilpivirīns	Kabotegravīrs ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{τ} ↑ 14 % Rilpivirīns ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_{τ} ↓ 8 %	Rilpivirīns būtiski neizmainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā un otrādi. Lietojot vienlaicīgi, ne Apretude, ne rilpivirīna deva nav jāpielāgo.

<i>Pretkrampju līdzekļi</i>		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls	Kabotegravīrs↓	Metabolisma induktori var būtiski pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā, vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antacīdi</i>		
Antacīdi (piemēram, magnijs, alumīnijs vai kalcijs)	Kabotegravīrs↓	Lietošana vienlaicīgi ar antacīdus saturošiem uztura bagātinātājiem var samazināt iekšķīgi lietota kabotegravīra uzsūkšanos, un tā nav pētīta. Polivalentus katjonus saturošus antacīdus ieteicams lietot vismaz 2 stundas pirms vai 4 stundas pēc Apretude iekšķīgas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Līdzekļi pret mikobaktērijām</i>		
Rifampicīns	Kabotegravīrs↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicīns būtiski pazemināja kabotegravīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā ir iespējams terapeitiskā efekta zudums. Ieteikumi par devu, lietojot Apretude vienlaicīgi ar rifampicīnu, nav izstrādāti, un Apretude un rifampicīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifapentīns	Kabotegravīrs↓	Rifapentīn var būtiski pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā, vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns	Kabotegravīrs↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _t ↓ 26 %	Rifabutīns būtiski neizmainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
<i>Perorālie kontracepcijas līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (EE) un levonorgestrels (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _t ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _t ↑ 7 %	Kabotegravīrs būtiski neizmainīja etinilestradiola un levonorgestreļa koncentrāciju plazmā klīniski nozīmīgā apjomā. Lietojot vienlaicīgi ar Apretude tabletēm, perorālo kontracepcijas līdzekļu deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārrunā Apretude PKP uzsākšanas/turpināšanas ieguvums un risks.

Grūtniecība

Dati par kabotegravīra lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Kabotegravīra ietekme uz grūtniecību nav zināma.

Pētot grūsnām žurkām un trusenēm, kabotegravīrs nebija teratogēns, bet par terapeitisko devu lielāka iedarbība dzīvniekiem izraisīja reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nozīme cilvēka grūtniecībai nav zināma.

Apretude tabletes nav ieteicamas grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad gaidāmais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz dzīvniekiem iegūtajiem datiem, paredzams, ka kabotegravīrs izdalīsies krūts pienā, lai gan cilvēkiem tas nav apstiprināts.

Sievietēm bērnu ar krūti ieteicams barot tikai tad, ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku zīdainim.

Fertilitāte

Datu par kabotegravīra ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par kabotegravīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Indivīdi jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Apretude tabletēm ir ziņots par reiboni, miegainību un nogurumu. Izvērtējot indivīda spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā indivīda klīniskais stāvoklis un Apretude tablešu nevēlamo blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pētījumā HPTN 083 visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (17 %) un caureja (14 %).

Pētījumā HPTN 084 visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (23 %) un paaugstināts transamināžu līmenis (19 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Kabotegravīra nevēlamās blakusparādības tika identificētas 3. fāzes klīniskajos pētījumos HPTN 083 un HPTN 084 un pēcreģistrācijas datos. Pētījumā HPTN 083 maskētas pētījuma zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 65 nedēļas un 2 dienas (no 1 dienas līdz 156 nedēļām un 1 dienai), un kabotegravīra kopējā iedarbība bija 3231 persongads. Pētījumā HPTN 084 maskētas pētījuma zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 64 nedēļas un 1 diena (no 1 dienas līdz 153 nedēļām un 1 dienai), un kabotegravīra kopējā iedarbība bija 2009 persongadi.

Pieaugušajiem un pusaudžiem konstatētās kabotegravīra nevēlamās blakusparādības ir norādītas 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība* ⁴

Psihiskie traucējumi	Bieži	Patoloģiski sapņi Bezmiegs Depresija Trauksme
	Retāk	Pašnāvības mēģinājums ⁴ ; domas par pašnāvību ⁴ (īpaši indivīdiem, kuriem ir psihiska slimība)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
	Retāk	Miegainība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja
	Bieži	Slikta dūša Vēdersāpes ¹ Meteorisms Vemšana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hepatotoksicitāte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi ²
	Retāk	Nātrene* ⁴ Angioedēma* ⁴
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Paaugstināta ķermeņa temperatūra ³
	Bieži	Nespēks Vājums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis
	Retāk	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs

¹Sāpes vēderā ietver šādus grupētus MedDRA ieteicamos terminus: sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēderā.

²Izsitumi ietver šādus grupētus MedDRA ieteicamos terminus: izsitumi, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, masaliņām līdzīgi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi.

³Paaugstināta ķermeņa temperatūra ietver šādus grupētus MedDRA ieteicamos terminus: paaugstināta ķermeņa temperatūra un karstuma sajūta.

⁴Šī nevēlamā blakusparādība tika identificēta pēcreģistrācijas ziņojumos. Biezuma kategorija ir noteikta, pamatojoties uz indivīdiem, kuri randomizētos klīniskos pētījumos ir bijuši pakļauti kabotegravīra iedarbībai.

*Lūdzu, skat. 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Palielināta ķermeņa masa

Pētījuma HPTN 083 41. un 97. nedēļā dalībniekiem, kuri saņēma kabotegravīru, ķermeņa masas pieauguma no pētījuma sākuma mediāna bija attiecīgi 1,2 kg (starpkvartīļu diapazons [IQR] -1,0, 3,5; n=1623) un 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9, n=601); tenofovīra disoprosila fumarāta (TDF)/emtricitabīna

(FTC) grupā iekļautajiem ķermeņa masas pieauguma mediāna salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija attiecīgi 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) un 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0 n=598).

Pētījuma HPTN 084 41. un 97. nedēļā dalībniekiem, kuri saņēma kabotegravīru, ķermeņa masas pieauguma no pētījuma sākuma mediāna bija attiecīgi 2,0 kg (starpkvartīļu diapazons [IQR] 0,0, 5,0; n=1151) un 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0, n=216); tenofovīra disoproksila fumarāta (TDF)/emtricitabīna (FTC) grupā iekļautajiem ķermeņa masas pieauguma mediāna salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija attiecīgi 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) un 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218).

Laboratorisko bioķīmisko rādītāju izmaiņas

Gan pētījumā HPTN 083, gan pētījumā HPTN 084 līdzīgai daļai kabotegravīra un TDF/FTC grupu dalībnieku tika novērots paaugstināts aknu transamināžu (ALAT/ASAT) līmenis, un maksimālais pieaugums pēc pētījuma sākuma vairumā gadījumu atbilda 1. vai 2. pakāpei. Pētījumā HPTN 083 tādu dalībnieku skaits kabotegravīra un TDF/FTC grupās, kuriem maksimālais ALAT līmenis pēc pētījuma sākuma atbilda 3. vai 4. pakāpei, bija attiecīgi 40 (2 %) un 44 (2 %), un tādu dalībnieku skaits, kuriem maksimālais ASAT līmenis pēc pētījuma sākuma atbilda 3. vai 4. pakāpei, bija attiecīgi 68 (3 %) un 79 (3 %). Pētījumā HPTN 084 tādu dalībnieku skaits kabotegravīra un TDF/FTC grupās, kuriem maksimālais ALAT līmenis pēc pētījuma sākuma atbilda 3. vai 4. pakāpei, bija attiecīgi 12 (< 1 %) un 18 (1 %), un tādu dalībnieku skaits, kuriem maksimālais ASAT līmenis pēc pētījuma sākuma atbilda 3. vai 4. pakāpei, bija attiecīgi 15 (< 1 %) un 14 (< 1 %).

Dažiem dalībniekiem gan kabotegravīra, gan TDF/FTC grupās bija nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanos, kuras dēļ tiek pārtraukta pētījuma zāļu lietošana. Pētījumā HPTN 083 tādu dalībnieku skaits kabotegravīra un TDF/FTC grupā, kuri zāļu lietošanu pārtrauca paaugstināta ALAT līmeņa dēļ, bija attiecīgi 29 (1 %) un 31 (1 %), un paaugstināta ASAT līmeņa dēļ - 7 (< 1 %) un 8 (< 1 %). Pētījumā HPTN 084 tādu dalībnieku skaits kabotegravīra un TDF/FTC grupā, kuri zāļu lietošanu pārtrauca paaugstināta ALAT līmeņa dēļ, bija attiecīgi 12 (< 1 %) un 15 (< 1 %), un paaugstināta ASAT līmeņa dēļ zāļu lietošanu nepārtrauca neviens dalībnieks.

Pusaudži

Pamatojoties uz datiem no diviem atklātiem daudzcentru klīniskiem pētījumiem 64 ar HIV neinficētiem, bet riskam pakļautiem pusaudžiem (iekļaušanas brīdī jaunāki par 18 gadiem un ar ķermeņa masu ≥ 35 kg), kuri saņēma kabotegravīru, salīdzinājumā ar drošuma īpašībām, kas konstatētas pieaugušajiem, kuri pētījumos HPTN 083 un HPTN 084 HIV-1 PKP saņēma kabotegravīru, pusaudžiem jaunas ar drošumu saistītas problēmas netika konstatētas.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti pētījuma MOCHA 16. nedēļas analizē par 23 ar HIV inficētiem pusaudžiem (vismaz 12 gadus veci un ķermeņa masa ≥ 35 kg), kuri saņēma fona kombinētu pretretrovīrusu terapiju, jauns drošuma apdraudējums pusaudžiem pēc perorāla kabotegravīra pievienošanas un turpmākām kabotegravīra injekcijām (n=8) salīdzinājumā ar kabotegravīra drošuma profilu, kas pierādīts pieaugušajiem, netika konstatēts (skatīt 5.1. apakšpunktu)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas Apretude pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā indivīdam jāveic uzturoša ārstēšana un atbilstoša uzraudzība, ja nepieciešams.

Zināms, ka kabotegravīrs plazmā ļoti izteikti saistās ar olbaltumvielām; tādēļ maz ticams, ka ar dialīzi būs iespējams izvadīt zāles no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, integrāzes inhibitors, ATĶ kods: J05AJ04.

Darbības mehānisms

Kabotegravīrs nomāc HIV integrāzi, piesaistoties pie integrāzes aktīvā centra un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrācijas pavediena pārnesei posmu, kas ir nozīmīgs HIV replikācijas ciklā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu iedarbība šūnu kultūrā

Kabotegravīram piemita pretvīrusu iedarbība pret dabiskā tipa HIV-1 laboratoriskajiem celmiem, un kabotegravīra vidējā koncentrācija, kas bija nepieciešama vīrusa replikācijas samazināšanai par 50 % (EC₅₀), bija 0,22 nm perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ), 0,74 nm 293T šūnās un 0,57 nm MT-4 šūnās. Kabotegravīram tika pierādīta pretvīrusu iedarbība šūnu kultūrā pret 24 HIV-1 klīniskiem izolātiem (trīs katrā M klona A, B, C, D, E, F un G grupā un 3 O grupā), EC₅₀ vērtības attiecībā uz HIV-1 bija diapazonā no 0,02 nm līdz 1,06 nm. Kabotegravīra EC₅₀ vērtības pret trim HIV-2 klīniskajiem izolātiem bija diapazonā no 0,10 nm līdz 0,14 nm.

Pretvīrusu iedarbība kombinācijā ar citām pretvīrusu zālēm

Nevienas no zālēm ar raksturīgu iedarbību pret HIV nedarbojās pretēji kabotegravīra pretretrovīrusu iedarbībai (*in vitro* novērtējumi tika veikti kombinācijā ar rilpivirīnu, lamivudīnu, tenofoviru un emtricitabīnu).

Rezistence in vitro

Dabiskā tipa HIV-1 izolāti un iedarbība pret rezistentiem celmiem: 112 dienas ilgajā IIIB celma novērtēšanā vīrusi, kam kabotegravīra EC₅₀ būtu paaugstinājusies > 10 reizes, netika novēroti. Pēc dabiskā tipa HIV-1 (ar T124A polimorfismu) novērtēšanas kabotegravīra klātbūtnē tika konstatētas šādas integrāzes (IN) mutācijas: Q146L (kārtas izmaiņu diapazons 1,3-4,6), S153Y (kārtas izmaiņu diapazons 2,8-8,4) un I162M (kārtas izmaiņas = 2,8). Kā norādīts iepriekš, T124A konstatēšana nozīmē, ka tiek atlasīts iepriekš pastāvējis mazākuma variants, kuram ir tāda pati jutība pret kabotegravīru. Vērtējot dabiskā tipa HIV-1 NL-432 6,4 nm kabotegravīra klātbūtnē, līdz 56. dienai aminoskābju substitūcijas integrāzes apvidū netika konstatētas.

Starp vairākiem variantiem ar mutācijām vislielākās kārtas izmaiņas tika novērotas variantiem ar Q148K vai Q148R mutāciju. E138K/Q148H izraisīja jutības pret kabotegravīru kārtas samazināšanos 0,92 reizes, E138K/Q148R izraisīja jutības samazināšanos 12 reizes, bet E138K/Q148K izraisīja jutības pret kabotegravīru samazināšanos 81 reizi. G140C/Q148R un G140S/Q148R izraisīja jutības pret kabotegravīru samazināšanos attiecīgi 22 un 12 reizes. Lai gan N155H neizmainīja jutību pret kabotegravīru, N155H/Q148R jutību pret kabotegravīru samazināja 61 reizi. Citi varianti ar vairākām mutācijām, kuru gadījumā FC samazinājās 5-10 reizes, ir: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) un E92Q/N155H (FC=5,3).

Rezistence in vivo

HPTN 083

Pētījuma HPTN 083 primārajā analīzē bija 13 infekcijas gadījumi kabotegravīra grupā un 39 infekcijas gadījumi tenofovirā disoproksila fumarāta (TDF)/emtricitabīna (FTC) grupā. Kabotegravīra grupā radās 5 infekcijas gadījumi kabotegravīra PKP injekciju saņemšanas laikā, no kuriem 4 dalībnieki injekcijas saņēma laikā, bet 1 dalībniekam viena injekcija bija veikta neatbilstoši shēmai. Pieci

inficēšanās gadījumi radās ≥ 6 mēnešus pēc kabotegravīra PKP pēdējās devas. Trīs inficēšanās gadījumi radās perorālā ievadperioda laikā.

Mēģinājums noteikt HIV genotipu un fenotipu tika izdarīts pirmajā vizītē, kad HIV slodze bija > 500 kopijas/ml. No 13 inficēšanās gadījumiem kabotegravīra grupā 4 dalībniekiem bija INSTI rezistences mutācijas. TDF/FTC grupā starp 4 dalībniekiem ar rezistenci pret NRTI (tai skaitā 3 dalībnieki, kuriem bija rezistence pret vairāku grupu zālēm) bija 3 dalībnieki ar M184V/I un viens dalībnieks ar K65R.

Nevienam no 5 dalībniekiem, kuri inficējās pēc ilgstoša kabotegravīra lietošanas pārtraukuma, nebija INSTI rezistences mutācijas. Vienam no 5 dalībniekiem, kuram bija tikai 770 kopijas/ml HIV-1 RNS, nevarēja noteikt ne genotipu, ne fenotipu. Integrāzes fenotipu nevarēja noteikt vienam no atlikušajiem 4 dalībniekiem. Pārējiem 3 dalībniekiem saglabājās jutība pret visiem INSTI.

Trīs dalībnieki inficējās perorālās ievadfāzes laikā pirms kabotegravīra injekciju saņemšanas. Vienam dalībniekam ar nenosakāmu kabotegravīra līmeni plazmā nebija INSTI rezistences mutāciju, un viņš bija jutīgs pret visiem INSTI. Diviem dalībniekiem ar nosakāmu kabotegravīra koncentrāciju plazmā bija INSTI rezistences mutācijas. Pirmajam dalībniekam bija INSTI rezistences mutācijas E138E/K, G140G/S, Q148R un E157Q. Integrāzes fenotipu nebija iespējams ģenerēt. Otram dalībniekam bija INSTI rezistences mutācijas E138A un Q148R. Šis vīruss bija rezistents pret kabotegravīru (kārtas izmaiņas = 5,92), bet jutīgs pret dolutegravīru (kārtas izmaiņas = 1,69).

Pieci dalībnieki inficējās ar HIV-1, neraugoties uz pareizā laikā veiktām kabotegravīra injekcijām 4 dalībniekiem un vienu neatbilstoši shēmai veiktu injekciju vienam dalībniekam. Diviem dalībniekiem vīrusa slodze bija pārāk zema, lai to analizētu. Trešajam dalībniekam nebija INSTI rezistences mutāciju pirmajā virēmijas konstatēšanas vizītē (17. nedēļā), bet bija R263K 112 un 117 dienas vēlāk. Lai gan 112 dienas vēlāk fenotipu nebija iespējams noteikt, 117. dienā noteiktais fenotips liecināja, ka šis vīruss ir jutīgs gan pret kabotegravīru (kārtas izmaiņas = 2,32), gan pret dolutegravīru (kārtas izmaiņas = 2,29). Ceturtajam dalībniekam bija INSTI rezistences mutācijas G140A un Q148R. Fenotips liecināja par rezistenci pret kabotegravīru (kārtas izmaiņas = 13), un par jutību pret dolutegravīru (kārtas izmaiņas = 2,09). Piektajam dalībniekam nebija INSTI rezistences mutāciju.

Papildus 13 inficēšanās gadījumiem vēl vienam dalībniekam bija HIV-1 infekcija iekļaušanas brīdī pētījumā un tajā laikā nebija INSTI rezistences mutāciju, taču pēc 60 dienām tika konstatēta INSTI rezistences mutācija E138K un Q148K. Fenotipu nebija iespējams ģenerēt.

Pēc primārās analīzes tika veikta paplašināta retrospektīva viroloģiska testēšana, lai labāk raksturotu inficēšanās ar HIV laiku. Tā rezultātā viens no 13 inficēšanās gadījumiem dalībniekam, kurš laicīgi saņēma kabotegravīra injekcijas, tika atzīts par prevalējošas infekcijas gadījumu.

HPTN 084

Pētījuma HPTN 084 primārajā analīzē bija 4 infekcijas gadījumi kabotegravīra grupā un 36 infekcijas gadījumi TDF/FTC grupā.

Kabotegravīra grupā 2 inficēšanās gadījumi notika injekciju saņemšanas laikā; vienam dalībniekam 3 kabotegravīra injekcijas bija ievadītas novēloti un abos gadījumos netika ievēroti norādījumi par kabotegravīra iekšķīgu lietošanu.

Divi infekciju gadījumi tika konstatēti pēc pēdējās iekšķīgi lietotās kabotegravīra devas; abi pētījuma dalībnieki nebija ievērojuši norādījumus par kabotegravīra iekšķīgu lietošanu. Pirmā vizītē, kad tika

konstatēts HIV, bija aptuveni 11 nedēļas pēc viena pētījuma dalībnieka iekļaušanas un 57 nedēļas pēc otra pētījuma dalībnieka iekļaušanas.

Mēģinājums noteikt HIV genotipu tika izdarīts pirmajā vizītē, kad HIV slodze bija > 500 k/ml (pirmā vizītē, kad konstatēta virēmija). HIV genotipa noteikšanas rezultāti bija pieejami par 3 no 4 kabotegravīra grupas dalībniekiem. Nozīmīgas INSTI rezistences mutācijas netika konstatētas.

HIV genotipa noteikšanas rezultāti bija pieejami par 33 no 36 inficēšanās gadījumiem TDF/FTC grupā. Vienam dalībniekam bija nozīmīga NRTI mutācija (M184V); šim dalībniekam bija arī rezistence pret NNRTI ar K103N mutāciju. Vēl deviņiem citiem dalībniekiem bija rezistence pret NNRTI (septiņiem bija K103N atsevišķi vai kopā ar E138A vai P225H; vienam bija tikai K101E; vienam bija tikai E138K).

Pēc primārās analīzes tika veikta paplašināta retrospektīva viroloģiska testēšana, lai labāk raksturotu inficēšanās ar HIV-1 laiku. Tā rezultātā 1 no 4 inficēšanās gadījumiem ar HIV-1 dalībniekiem, kuri saņēma kabotegravīru, tika atzīts par prevalējošas infekcijas gadījumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kabotegravīra efektivitāte, lietojot to PKP, tika vērtēta divos randomizētos (1:1), dubultmaskētos, daudzcentru, divu grupu kontrolētos pētījumos. Kabotegravīra efektivitāte tika salīdzināta ar vienu reizi dienā iekšķīgi lietotu tenofovīra disoproksila fumarātu (TDF)/emtricitabīnu (FTC).

Dalībnieki, kuri tika randomizēti kabotegravīra lietošanai, uzsāka perorālo ievadperiodu, lietojot vienu kabotegravīra 30 mg tableti un placebo dienā līdz 5 nedēļām ilgi, pēc tam tika veiktas kabotegravīra intramuskulāras (i.m.) injekcijas (viena 600 mg injekcija 1. un 2. mēnesī, turpmāk ik pēc 2 mēnešiem) un katru dienu tika lietota placebo tablete. Dalībnieki, kuri tika randomizēti TDF/FTC lietošanai, uzsāka perorālu TDF 300 mg/FTC 200 mg un placebo lietošanu līdz 5 nedēļām ilgi, pēc tam lietojot TDF 300 mg/FTC 200 mg dienā un placebo (i.m.) injekcijas (3 ml, 20 % injicējama lipīdu emulsija 1. un 2. mēnesī un turpmāk ik pēc 2 mēnešiem).

HPTN 083

Vismaz līdzvērtības pētījumā 4566 cispersonas vīrieši un transpersonas sievietes, kurām bija dzimumattiecības ar vīriešiem, tika randomizētas attiecībā 1:1 un kā maskētas pētījuma zāles līdz 153. nedēļai saņēma vai nu kabotegravīru (n=2281), vai TDF/FTC (n=2285).

Pētījuma sākumā dalībnieku vecuma mediāna bija 26 gadi, 12 % bija transpersonas sievietes, 72 % bija citas, nevis baltās rases pārstāvji, 67 % bija < 30 gadu un < 1 % dalībnieku bija vecāki par 60 gadiem.

Primārais mērķa kritērijs bija HIV infekcijas gadījumu skaits pētījuma dalībniekiem, kuri pēc nejaušības principa iedalīti ārstēšanai ar iekšķīgi lietojamu kabotegravīru un ar kabotegravīra injekcijām, salīdzinot ar iekšķīgi lietotu TDF/FTC (koriģēts attiecībā uz agrīnu lietošanas pārtraukšanu). Primārā analīze pierādīja kabotegravīra pārākumu salīdzinājumā ar TDF/FTC, jo inficēšanās ar HIV risks bija samazinājies par 66 %, riska attiecība (95 % TI) 0,34 (0,18, 0,62); turpmākas pārbaudes atklāja, ka viens inficēšanās gadījums kabotegravīra lietošanas laikā prevalē, bet pēc tam inficēšanās gadījumu risks samazinās par 69 %, salīdzinot ar TDF/FTC (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs: HIV infekcijas gadījumu skaita salīdzinājums pētījuma HPTN 083 randomizētajā fāzē (MITT, paplašināta retrospektīva viroloģiskā testēšana)

	Kabotegravīrs (N=2278)	TDF/FTC (N=2281)	Pārākuma P vērtība
Persongadi	3211	3193	
HIV-1 infekcijas gadījumi (sastopamības)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	

rādītājs uz 100 persongadiem)			
Riska attiecība (95 % TI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Pēc primārās analīzes tika veikta paplašināta retrospektīva viroloģiska testēšana, lai labāk raksturotu inficēšanās ar HIV laiku. Tā rezultātā viens no 13 inficēšanās gadījumiem kabotegravīra lietošanas laikā tika atzīts par prevalējošas infekcijas gadījumu. Oriģinālā riska attiecība (95 % TI), kas noteikta primārajā analīzē, ir 0,34 (0,18, 0,62).

Visās apakšgrupu analīzēs konstatētie fakti atbilda vispārējai aizsargājošai iedarbībai, kabotegravīra grupā randomizētajiem dalībniekiem tika novērots mazāks HIV-1 inficēšanās gadījumu skaits nekā TDF/FTC grupā randomizētajiem dalībniekiem (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. HIV-1 infekcijas gadījumu skaits atbilstoši apakšgrupai pētījumā HPTN 083 (mITT, paplašināta retrospektīva viroloģiskā testēšana)

Apakšgrupa	Kabotegravīrs Sastopamība uz 100 persongadiem	Kabotegravīra lietošanas persongadi	TDF/FTC Sastopamība uz 100 persongadiem	TDF/FTC persongadi	RA (95 % TI)
Vecums					
< 30 gadu	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 gadu	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Dzimums					
<i>MSM</i>	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
<i>TGW</i>	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rase (ASV)					
Melnā	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Cita, nevis melnā	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Reģions					
ASV	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latīņamerika	0,49	1021	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Āzija	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Āfrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cispersonas vīrieši, kuriem ir dzimumattiecības ar vīriešiem (*cisgender men who have sex with men*)
TGW = transpersonas sievietes, kurām ir dzimumattiecības ar vīriešiem (*transgender women who have sex with men*)

HPTN 084

Pārākuma pētījumā HPTN 084 3224 cispersonas sievietes tika randomizētas attiecībā 1:1 un kā maskētas pētījuma zāles līdz 153. nedēļai saņēma vai nu kabotegravīru (n=1614), vai TDF/FTC (n=1610).

Pētījuma sākumā dalībnieku vecuma mediāna bija 25 gadi, > 99 % bija citas, nevis baltās rases pārstāvji, > 99 % bija cispersonas sievietes un 49 % bija jaunāki par 25 gadiem, maksimālais vecums bija 45 gadi.

Primārais mērķa kritērijs bija HIV infekcijas gadījumu skaits pētījuma dalībniekiem, kuri pēc nejaušības principa iedalīti ārstēšanai ar iekšķīgi lietojamu kabotegravīru un ar kabotegravīra injekcijām, salīdzinot ar iekšķīgi lietotu TDF/FTC (koriģēts attiecībā uz agrīnu lietošanas pārtraukšanu). Primārā analīze pierādīja kabotegravīra pārākumu salīdzinājumā ar TDF/FTC, jo inficēšanās ar HIV-1 risks bija samazinājies par 88 %, riska attiecība (95 % TI) 0,12 (0,05, 0,31); turpmākas pārbaudes atklāja, ka 1 inficēšanās gadījums kabotegravīra lietošanas laikā prevalē, bet pēc tam inficēšanās ar HIV-1 risks samazinās par 90 %, salīdzinot ar TDF/FTC (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs pētījumā HPTN 084: HIV infekcijas gadījumu skaita salīdzinājums randomizētajā fāzē (mITT, paplašināta retrospektīva viroloģiskā testēšana)

	Kabotegravīrs (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Pārākuma P vērtība
Persongadi	1960	1946	
HIV-1 infekcijas gadījumi (sastopamības rādītājs uz 100 persongadiem)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Riska attiecība (95 % TI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹Pēc primārās analīzes tika veikta paplašināta retrospektīva viroloģiska testēšana, lai labāk raksturotu inficēšanās ar HIV-1 laiku. Tā rezultātā 1 no 4 inficēšanās gadījumiem ar HIV-1 dalībniekiem, kuri saņēma kabotegravīru, tika atzīts par prevalējošu infekcijas gadījumu. Oriģinālā riska attiecība, kas koriģēta atbilstoši agrīnai zāļu lietošanas pārtraukšanai (95 % TI) un noteikta primārajā analīzē, ir 0,12 (0,05, 0,31).

Iepriekš plānotās apakšgrupu analīzēs konstatētie fakti atbilda vispārējai aizsargājošai iedarbībai, kabotegravīra grupā randomizētajiem dalībniekiem tika novērots mazāks HIV-1 inficēšanās gadījumu skaits nekā TDF/FTC grupā randomizētajiem dalībniekiem (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. HIV-1 infekcijas gadījumu skaits atbilstoši apakšgrupai pētījumā HPTN 084 (mITT, paplašināta retrospektīva viroloģiskā testēšana)

Apakšgrupa	Kabotegravīrs Sastopamība uz 100 persongadiem	Kabotegravīra lietošanas persongadi	TDF/FTC Sastopamība uz 100 persongadiem	TDF/FTC persongadi	RA (95 % TI)
Vecums					
< 25 gadi	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 gadi	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
KMI					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Aprelude tabletēm bērniem līdz 12 gadu vecumam HIV-1 infekcijas profilaksei.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kabotegravīra farmakokinētika veselām un ar HIV inficētām pētāmām personām ir līdzīga, visās populācijās ir novērots vienāds ADME. Kabotegravīra FK mainība ir mērena. Pirmās fāzes pētījumos veselām pētāmām personām $C_{vb}\%$ starp pētāmām personām attiecībā uz AUC, C_{max} , un C_{tau} bija diapazonā no 26 % līdz 34 %. Mainība vienai pētāmāi personai ($CVw\%$) ir mazāka nekā mainība starp dažādām pētāmām personām.

8. tabula. Farmakokinētiskie rādītāji pieaugušajiem pēc kabotegravīra iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā

Zāļu lietošanas fāze	Dozēšanas shēma	Ģeometriskā vidējā vērtība (5.; 95. procentīle) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (mkg•h/ml)	C _{max} (mkg/ml)	C _{tau} (mkg/ml)
Perorāla ievaderapija ³	30 mg vienu reizi dienā	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

¹ Farmakokinētisko (FK) rādītāju vērtības tika noteiktas, pamatojoties uz individuāliem *post-hoc* aprēķiniem no populācijas FK modeļiem 3. fāzes ārstēšanas pētījumos iekļautajām pētāmām personām.

² tau ir dozēšanas intervāls: 24 stundas iekšķīgai lietošanai.

³ Perorālās ievaderapijas farmakokinētisko rādītāju vērtības atspoguļo līdzsvara stāvokli.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas kabotegravīrs uzsūcas strauji, un T_{max} mediāna pēc devas lietošanas tablešu formā ir 3 stundas. Lietojot zāles vienu reizi dienā, farmakokinētiskais līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 7 dienām.

Kabotegravīru var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kabotegravīra biopieejamība nav atkarīga no maltītes satura: treknas maltītes kabotegravīra AUC_(0-∞) palielināja par 14 % un C_{max} paaugstināja par 14 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs.

Kabotegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Izkliede

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, kabotegravīrs izteikti (>99 %) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Pēc iekšķīgi lietojamo tablešu lietošanas vidējais šķietamais perorālais izkļūdes tilpums (V_z/F) plazmā bija 12,3 l. Cilvēkiem aprēķinātais kabotegravīra V_c/F plazmā bija 5,27 l, un V_p/F bija 2,43 l. Šie aprēķinātie tilpumi kopā ar pieņēmumu par augstu biopieejamību liecina, ka notiek kabotegravīra izplatīšanās ekstracelulārajā telpā.

Kā novērots pētījumā ar veselīgiem dalībniekiem (n=15), pēc vienas 600 mg devas i.m. injekcijas kabotegravīrs ir sastopams sieviešu un vīriešu dzimumorgānos. Kabotegravīra koncentrācijas mediāna 3. dienā (kad tika ņemts pirmais audu FK paraugs) bija 0,49 µg/ml dzemdes kakla audos, 0,29 µg/ml dzemdes kakla un maksts šķidrums, 0,37 µg/ml maksts audos, 0,32 µg/ml taisnās zarnas audos un 0,69 µg/ml taisnās zarnas šķidrums, kas pārsniedz *in vitro* PA-IC90.

In vitro kabotegravīrs nebija organisko anjonu transportpolipeptīda (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 vai organisko katjonu transportvielas (OCT1) substrāts.

Biotransformācija

Kabotegravīru metabolizē galvenokārt UGT1A1 un nedaudz UGT1A9. Kabotegravīrs ir galvenais plazmā cirkulējošais savienojums, kas veido > 90 % no plazmā esošā kopējā radioloģiski iezīmētā oglekļa daudzuma. Pēc iekšķīgas lietošanas cilvēkiem kabotegravīrs tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā; caur nierēm neizmainīts kabotegravīrs tiek izvadīts maz (< 1 % devas). 47 % kopējās iekšķīgi lietotās devas izdalās neizmainīta kabotegravīra veidā ar izkārnījumiem. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai tā daļu veido neabsorbētas zāles vai glikuronīda konjugāta ekskrecija ar žulti. Glikuronīda konjugāts var tikt sadalīts tālāk, zarnu lūmenā veidojot pamatsavienojumu. Tika

novērots, ka kabotegravīrs ir konstatējams no divpadsmitpirkstu zarnas ņemtās žults paraugos. Arī glikuronīda metabolīts bija konstatējams dažos, bet ne visos no divpadsmitpirkstu zarnas ņemtajos žults paraugos. 27 % kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti ar urīnu, galvenokārt glikuronīda metabolīta veidā (75 % no urīnā konstatējamās radioaktivitātes, 20 % no kopējās devas).

Kabotegravīrs nav klīniski nozīmīgs šādu enzīmu un transportvielu inhibitori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 un UGT2B17, P-gp, BCRP, žults sāļu eksporta sūknis (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, vairāku zāļu un toksīnu izvadīšanas transportviela (MATE) 1, MATE 2-K, vairāku zāļu rezistences proteīns (MRP) 2 vai MRP4.

Eliminācija

Kabotegravīra vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 41 h, un šķietamais klīrenss (CL/F) ir 0,21 l stundā.

Polimorfismi

Ar veselām un ar HIV inficētām pētāmām personām veikto pētījumu metaanalīzē pētāmām personām ar UGT1A1 genotipiem, kas nosaka sliktu kabotegravīra metabolismu, kabotegravīra AUC, C_{max} un C_{tau} līdzsvara stāvoklī bija palielinājies vidēji 1,3-1,5 reizes salīdzinājumā ar pētāmām personām, kurām bija ar normālu UGT1A1 metabolismu saistīti genotipi. Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Pētāmām personām ar UGT1A1 polimorfismiem deva nav jāpielāgo.

Īpašas populācijas

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzes neliecināja par dzimuma klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabotegravīra iedarbību, tādēļ, ņemot vērā dzimumu, deva nav jāpielāgo.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīzes neliecināja par rases klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabotegravīra iedarbību, tādēļ, ņemot vērā rasi, deva nav jāpielāgo.

Ķermeņa masas indekss (KMI)

Populācijas farmakokinētikas analīzes neliecināja par KMI klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabotegravīra iedarbību, tādēļ, ņemot vērā KMI, deva nav jāpielāgo.

Pusaudži

Populācijas farmakokinētikas analīzēs netika konstatētas klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem un ar HIV-1 inficētiem un neinficētiem pieaugušiem dalībniekiem no kabotegravīra izstrādes programmas, tādēļ pusaudžiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg deva nav jāpielāgo.

9. tabula. Prognozētie farmakokinētiskie rādītāji pēc kabotegravīra iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā 12-18 gadus veciem pusaudžiem (ar ķermeņa masu ≥ 35 kg)

Zāļu lietošanas fāze	Dozēšanas shēma	Ģeometriskā vidējā vērtība (5.; 95. procentile) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Perorālā ievadterapija ^c	30 mg vienu reizi dienā	193 (106, 346)	14,4 (8,02, 25,5)	5,79 (2,48, 12,6)

^a Farmakokinētisko (FK) rādītāju vērtības tika noteiktas, pamatojoties uz populācijas FK modeļa simulācijām virtuāliem ar HIV-1 inficētiem 35-156 kg smagiem pusaudžiem.

^b tau ir dozēšanas intervāls: 24 stundas iekšķīgai lietošanai.

^c Perorālās ievadterapijas farmakokinētisko rādītāju vērtības atspoguļo līdzsvara stāvokli.

Kabotegravīra farmakokinētika un ieteikumi par kabotegravīra devu bērniem līdz 12 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu līdz 35 kg nav izpētīti.

Gados vecāki cilvēki

Kabotegravīra populācijas farmakokinētikas analīze neliecināja par vecuma klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabotegravīra kopējo iedarbību. Dati par kabotegravīra farmakokinētiku > 65 gadus vecām pētāmām personām ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības starp pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL <30 ml/min un netiek veikta dialīze) un atbilstošām veselām pētāmām personām nekonstatēja. Individīdiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kuriem netiek veikta dialīze) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts indivīdiem, kuriem tiek veikta dialīze.

Aknu darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības starp pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un atbilstošām veselām pētāmām personām nekonstatēja. Individīdiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekme uz kabotegravīra farmakokinētiku nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Kabotegravīrs nebija mutagēns vai klastogēns, izmantojot *in vitro* testus baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām, kā arī *in vivo* grauzēju kodoliņu testā. Ilgtermiņa pētījumos pelēm un žurkām kabotegravīrs nebija kancerogēns.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi

Uz žurku tēviņiem un mātītēm, kuri tika ārstēti ar kabotegravīru, lietojot iekšķīgi devas līdz 1000 mg/kg dienā (> 20 reizes lielāka iedarbība par to, kāda cilvēkiem tiek sasniegta, lietojot iekšķīgi maksimālo ieteicamo devu (MRHD) 30 mg dienā), nebija efekta.

Embriofetālās attīstības pētījumā netika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz attīstību pēc kabotegravīra iekšķīgas lietošanas grūsnām trusenēm līdz māītei toksiskam devas līmenim 2000 mg/kg dienā (0,66 reizes lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkiem, lietojot iekšķīgi MRHD) un grūsnām žurkām līdz devas līmenim 1000 mg/kg dienā (> 30 reizu lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkiem, lietojot iekšķīgi MRHD). Žurkām, lietojot iekšķīgi 1000 mg/kg dienā, tika novērotas augļa augšanas izmaiņas (samazināta ķermeņa masa). Pētījumos ar grūsnām žurkām tika konstatēts, ka kabotegravīrs šķērso placentu un ir konstatējams augļa audos.

Žurku prenatālos un postnatālos (PPN) pētījumos kabotegravīrs konsekventi aizkavēja dzemdību sākšanos, un palielināja nedzīvi dzimušo mazuļu un mirušo jaundzimušo skaitu, lietojot iekšķīgi devas pa 1000 mg/kg dienā (> 30 reizu lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkiem, lietojot iekšķīgi MRHD). Mazāka kabotegravīra deva pa 5 mg/kg dienā (kas aptuveni 10 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkiem, lietojot iekšķīgi MRHD) nebija saistīta ar aizkavētām dzemdībām vai jaundzimušo mirstību. Ar trušiem un žurkām veiktajos pētījumos netika konstatēta ietekme uz dzīvildzi, ja augļi nāca pasaulē ķeizargrieziena ceļā. Ņemot vērā kopējās iedarbības attiecību, nozīme cilvēkiem nav zināma.

Atkārtotu devu toksicitāte

Ilgstoša lielu kabotegravīra dienas devu lietošana ir novērtēta atkārtotas perorālas devas toksicitātes pētījumos žurkām (26 nedēļas) un pērtiķiem (39 nedēļas). Žurkām un pērtiķiem, kuriem kabotegravīrs tika lietots iekšķīgi devās līdz attiecīgi 1000 mg/kg dienā vai 500 mg/kg dienā, netika konstatētas ar zālēm saistītas nevēlamas blakusparādības.

14 un 28 dienas ilgā toksicitātes pētījumā pērtiķiem tika novērota ietekme uz kuņģa-zarnu traktu (ķermeņa masas zudums, vemšana, šķidri/ūdeņaini izkārnījumi un vidēji smaga vai smaga dehidratācija), un tās cēlonis bija lokāla (perorāla) zāļu lietošana, nevis sistēmiska toksicitāte.

Trīs mēnešus ilgāk pētījumā ar žurkām, kad kabotegravīrs tika ievadīts vienu reizi mēnesī ar subkutānu (s.c.) injekciju (devā līdz 100 mg/kg); vienu reizi mēnesī ar i.m. injekciju (devā līdz 75 mg/kg) vai vienu reizi nedēļā ar s.c. injekciju (devā 100 mg/kg), netika konstatētas nevēlamas blakusparādības un jauna toksiska ietekme uz mērķa orgāniem (kad iedarbība >49 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkiem, lietojot MRHD 600 mg i.m.).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Hipromeloze (E464)
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltas ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kuram ir ar polietilēnu pārklāts indukcijas siltumā apstrādāts ieliktnis. Katrā pudelē ir 30 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1760/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Itālija

Apvalkotās tabletes

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Spānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms APRETUDE laišanas tirdzniecībā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar vietējo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Lai papildinātu standarta riska mazināšanas pasākumus, izglītojošo materiālu mērķis ir mazināt HIV serokonversijas, rezistences veidošanās un zāļu lietošanas kļūdu risku, kā arī sliktas līdzestības risku indivīdiem, kuri lieto APRETUDE, uzlabojot informētību par šo risku un sniedzot norādījumus ārstiem un riskam pakļautajiem indivīdiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā APRETUDE tirgo, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu nozīmēt APRETUDE, un riskam pakļautajiem indivīdiem, kuri varētu lietot APRETUDE, būtu pieejama/izsniegta izglītojoša pakete, kura saturs ir šāds:

- ceļvedis ārstiem;
- ceļvedis riskam pakļautajiem indivīdiem;
- ārsta kontrolsaraksts;
- atgādinājuma kartīte riskam pakļautajiem indivīdiem.

Galvenie fakti par papildu riska mazināšanas pasākumiem saistībā ar APRETUDE lietošanu pirmskontakta profilaksei (PKP) ir izklāstīti turpmāk.

Ārstiem paredzētajā ceļvedī ir jābūt iekļautiem šādiem elementiem:

- Informācija par APRETUDE lietošanu pirmskontakta profilaksei vispārējās HIV-1 infekcijas profilakses stratēģijas ietvaros, kas ietver citu HIV-1 infekcijas novēršanas pasākumu izmantošanu (piemēram, zināšanas par HIV-1 statusu, regulāras pārbaudes attiecībā uz seksuāli transmisīvām infekcijām, prezervatīva lietošana).
- Atgādinājums, ka APRETUDE drīkst lietot tikai inficēšanās ar HIV-1 riska pazemināšanai personām, kurām ir apstiprināts HIV negatīvs statuss.
- Katrā injekcijas vizītē, kamēr APRETUDE tiek lietots pirmskontakta profilaksei, atkārtoti jāapstiprina, ka indivīdi nav inficējušies ar HIV.
- Ja ir akūtas vīrusinfekcijas klīniskie simptomi un aizdomas par nesenu (< 1 mēnesis) saskari ar HIV-1, atkārtoti jāapstiprina HIV-1 statuss.
- Informācija par rezistences pret APRETUDE veidošanās iespējamo risku, ja indivīds inficējas ar HIV-1 pirms APRETUDE lietošanas, tās laikā vai arī pēc APRETUDE lietošanas pārtraukšanas.
- Informācija par to, cik svarīgi ir uzsākt pretretrovīrusu terapiju (PRT), ja indivīdi ar iespējamu vai apstiprinātu HIV-1 diagnozi inficējas ar HIV-1.
- APRETUDE nav pilnīga PRT shēma HIV-1 infekcijas ārstēšanai, un indivīdiem ar nekonstatētu HIV-1 infekciju, kuri lietoja tikai APRETUDE, radās HIV-1 rezistences mutācijas.
- Citu PKP formu bez ilgstošas iedarbības apsvēršana pēc APRETUDE injekciju pārtraukšanas tiem indivīdiem, kuriem joprojām ir inficēšanās ar HIV risks. Šo līdzekļu lietošana jāsāk 2 mēnešu laikā pēc APRETUDE pēdējās injekcijas.
- Informācija par to, cik svarīgi ir riskam pakļautajiem indivīdiem periodiski norādīt, ka ir stingri jāievēro ieteiktā APRETUDE dozēšanas shēma/apmeklējumi, lai pazeminātu inficēšanās ar HIV-1 risku un rezistences veidošanās iespējamību.

Ārsta kontrolosarakstā ir jābūt iekļautiem atgādinājumiem par nepieciešamību veikt novērtējumu un sniegt konsultāciju sākotnējā un novērošanas vizītē, tai skaitā:

- Veikt testu, lai katrā injekcijas vizītē atkārtoti apstiprinātu HIV-1 negatīvo statusu un pazeminātu rezistences pret APRETUDE veidošanās risku.
- Atkārtoti apstiprināt HIV-1 statusu, ja ir akūtas vīrusinfekcijas klīniskie simptomi un aizdomas par nesenu (< 1 mēnesis) saskari ar HIV-1.
- Uzsākt pretretrovīrusu terapiju (PRT), ja indivīdi ar iespējamu vai apstiprinātu HIV-1 diagnozi inficējas ar HIV-1.
- Pārrunāt un akcentēt, cik svarīgi ir ievērot ieteikto APRETUDE dozēšanas shēmu/apmeklējumus, lai pazeminātu inficēšanās ar HIV-1 risku un rezistences veidošanās iespējamību.
- Apkopot un vēlreiz norādīt, ka APRETUDE pirmskontakta profilaksei tiek lietots vispārējās HIV-1 infekcijas profilakses stratēģijas ietvaros, kas ietver citu HIV-1 infekcijas novēršanas pasākumu izmantošanu (piemēram, zināšanas par HIV-1 statusu, regulāras pārbaudes attiecībā uz seksuāli transmisīvām infekcijām, prezervatīva lietošana).
- Apsvērt citu PKP formu bez ilgstošas iedarbības izmantošanu pēc APRETUDE injekciju pārtraukšanas tiem indivīdiem, kuriem joprojām ir inficēšanās ar HIV risks. Šo līdzekļu lietošana jābūt 2 mēnešu laikā pēc APRETUDE pēdējās injekcijas.

Riskam pakļautajiem indivīdiem paredzētajā ceļvedī ir jābūt iekļautiem šādiem elementiem:

Svarīga informācija, kas riskam pakļautajiem indivīdiem ir jāzina pirms APRETUDE lietošanas, tās laikā un pēc APRETUDE lietošanas pārtraukšanas, tai skaitā:

- Prasība, ka APRETUDE pirmskontakta profilakse ir vispārējās HIV-1 infekcijas profilakses stratēģijas daļa, kas ietver citu HIV-1 infekcijas novēršanas pasākumu izmantošanu (piemēram, zināšanas par HIV-1 statusu, regulāras pārbaudes attiecībā uz seksuāli transmisīvām infekcijām, prezervatīva lietošana).
- Atgādinājums, ka APRETUDE drīkst lietot tikai inficēšanās ar HIV-1 riska pazemināšanai personām, kurām ir apstiprināts HIV negatīvs statuss.
- Katrā injekcijas vizītē, kamēr APRETUDE tiek lietots pirmskontakta profilaksei, atkārtoti jāapstiprina, ka indivīdi nav inficējušies ar HIV.
- Informācija par to, cik svarīgi ir informēt ārstu, ja ir aizdomas par nesenu (< 1 mēnesis) saskari ar HIV-1.
- Tikai APRETUDE nav pilnīga HIV-1 infekcijas ārstēšanas shēma.
- Nodrošināt stingru dozēšanas shēmas/apmeklējumu ievērošanu, lai pazeminātu inficēšanās ar HIV-1 risku un rezistences veidošanās iespējamību.
- Citu PKP formu bez ilgstošas iedarbības apsvēršana pēc APRETUDE lietošanas pārtraukšanas, ja indivīds joprojām ir pakļauts inficēšanās ar HIV riskam.

Riskam pakļautajiem indivīdiem paredzētajā atgādinājuma kartītē ir jābūt iekļautiem šādiem elementiem:

- Indivīdu nākamās APRETUDE injekcijas vizītes datums.
- Atgādinājums, cik svarīgi ir stingri ievērot dozēšanas shēmu/apmeklējumus, lai pazeminātu inficēšanās ar HIV-1 risku un rezistences veidošanās iespējamību.
- Atgādinājums, ka APRETUDE pirmskontakta profilaksei tiek lietots vispārējās HIV-1 infekcijas profilakses stratēģijas ietvaros, kas ietver citu HIV-1 infekcijas novēršanas pasākumu izmantošanu (piemēram, zināšanas par HIV-1 statusu, regulāras pārbaudes attiecībā uz seksuāli transmisīvām infekcijām, prezervatīva lietošana).

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – 600 MG INJEKCIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apretude 600 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 600 mg kabotegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, polisorbātu 20, makrogolu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām

Saturs: 1 flakons

Saturs: 25 flakoni

3 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atvērt šeit

Intramuskulārai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE – 600 MG INJEKCIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Apretude 600 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām
cabotegravirum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE - TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apretude 30 mg apvalkotās tabletes
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg kabotegravīra (nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1760/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

apretude

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE - TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apretude 30 mg apvalkotās tabletes
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg kabotegravīra (nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1760/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Apretude 600 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām *cabotegravīrum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Apretude un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Apretude ievadīšanas
3. Kā Apretude ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Apretude
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Apretude un kādam nolūkam to lieto

Apretude satur aktīvo vielu kabotegravīru. Kabotegravīrs pieder pie pretretrovīrusu zāļu grupas, kas tiek saukta par integrāzes inhibitoriem (INI).

Apretude tiek lietots, lai palīdzētu novērst HIV-1 infekciju pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, kuriem ir paaugstināts infekcijas risks. Tā tiek saukta par **pirmskontakta profilaksi: PKP** (skatīt 2. punktu).

Šīs zāles ir jālieto kombinācijā ar drošāka seksa praksi, piemēram, prezervatīviem.

2. Kas Jums jāzina pirms Apretude ievadīšanas

Nelietojiet Apretude šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret kabotegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat **HIV pozitīvs** vai arī nezināt, vai esat HIV pozitīvs. Apretude var palīdzēt mazināt inficēšanās ar HIV risku tikai pirms inficēšanās. **Jums jāveic tests**, lai pārliecinātos, ka pirms Apretude lietošanas Jūs neesat inficējies ar HIV;
- ja Jūs **lietojat kādas no šīm zālēm**:
 - *karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls* (zāles epilepsijas ārstēšanai un krampju profilaksei);
 - *rifampicīns* vai *rifapentīns* (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai).

Šīs zāles mazina Apretude efektivitāti, samazinot Apretude daudzumu asinīs.

➔ Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, vai neesat par to pārliecināts, **informējiet ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tikai Apretude lietošana vien var nenovērst inficēšanos ar HIV.

HIV infekcija izplatās seksuāla kontakta laikā ar HIV pozitīvu personu vai pārnesot to ar inficētām asinīm. Lai gan Apretude pazemina inficēšanās risku, lietojot šīs zāles, Jūs joprojām varat inficēties ar HIV.

Jāveic citi pasākumi, lai vēl vairāk pazeminātu inficēšanās ar HIV risku.

- **Veiciet pārbaudes** attiecībā uz seksuāli transmisīvām infekcijām, kad ārsts to liek. Šo infekciju gadījumā inficēšanās ar HIV notiek vieglāk.
- Nodarbojoties ar orālo vai penetratīvo seksu, **izmantojiet prezervatīvu.**
- Nedodiet citiem un nelietojiet atkārtoti adatas vai citu injekciju un zāļu ievadīšanas aprīkojumu.
- Nedodiet citiem personīgos piederumus, uz kuriem var būt asinis vai organisma šķidrums (piemēram, skuvekļa asmeņus vai zobu suku).

Pārrunājiet ar ārstu papildu piesardzības pasākumus, kas nepieciešami turpmākai inficēšanās ar HIV riska pazemināšanai.

Pazeminiet inficēšanās ar HIV risku:

Ja Jūs inficējaties ar HIV, var izveidoties rezistence pret šīm zālēm. Tas nozīmē, ka zāles nenovērsīs HIV infekciju. Lai pazeminātu šo risku un novērstu inficēšanos ar HIV, ir svarīgi, lai Jūs:

- **ierastos uz plānotajiem apmeklējumiem** Apretude injekcijas veikšanai. Konsultējieties ar ārstu, ja domājat par injekciju pārtraukšanu, jo tā rezultātā Jums var paaugstināties HIV infekcijas risks. Ja pārtraucat zāļu lietošanu vai Apretude injekciju saņemam novēloti, Jums būs jālieto citas zāles vai jāveic citi pasākumi inficēšanās ar HIV riska pazemināšanai un, iespējams, vīrusu rezistences rašanās novēršanai;
- **veiktu HIV testu** tad, kad ārsts to liek darīt. Lai pārliecinātos, ka Jūs Apretude lietošanas laikā joprojām neesat inficējies ar HIV-1, Jums regulāri jāveic pārbaudes;
- **nekavējoties informētu ārstu**, ja domājat, ka esat inficējies ar HIV (Jums var rasties gripai līdzīga slimība). Ārsts var vēlēties veikt vēl citas pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jūs joprojām neesat inficējies ar HIV.

Apretude injekcijas ir ilgstošas darbības zāles

Ja Jūs pārtrauksiet Apretude injekcijas, kabotegravīrs saglabāsies Jūsu organismā līdz vienam gadam ilgi vai ilgāk pēc pēdējās injekcijas, **taču ar to nebūs pietiekami, lai pasargātu Jūs no inficēšanās.**

Ir svarīgi ierasties uz plānotajiem apmeklējumiem Apretude injekcijas veikšanai. Ja plānojat pārtraukt PKP, konsultējieties ar ārstu.

Pārtraucot Apretude injekcijas, Jums var būt jālieto citas zāles inficēšanās ar HIV riska pazemināšanai vai jāveic citi droša seksa piesardzības pasākumi.

Aknu darbības traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Jums var būt nepieciešama stingrāka kontrole. (Skatīt arī "Retāk sastopamas blakusparādības" 4. punktā).

Pusaudži

Pirms Apretude lietošanas un tās laikā ārsts pārrunās ar Jums Jūsu garīgās veselības stāvokli. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir garīgās veselības traucējumi. Jums var būt nepieciešama stingrāka kontrole (skatīt arī 4. punktu).

Alerģiska reakcija

Apretude satur kabotegravīru, kas ir integrāzes inhibitors. Integrāzes inhibitori, tai skaitā kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas ir pazīstama kā *paaugstinātas jutības*

reakcija. Jums jāzina, kādām nozīmīgām pazīmēm un simptomiem ir jāpievērš uzmanība Apretude lietošanas laikā.

➔ **Izlasiet informāciju** sadaļā "Iespējamās blakusparādības" šīs instrukcijas 4. punktā.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg, jo tās šiem indivīdiem nav pētītas.

Citas zāles un Apretude

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par citām bezrecepšu zālēm.

Dažas zāles var ietekmēt Apretude iedarbību vai palielināt Jums blakusparādību iespējamību. Apretude var arī ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību.

Apretude nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt zāļu iedarbību (skatīt sadaļu "Nelietojiet Apretude šādos gadījumos" 2. punktā). Tās ir:

- *karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls* (zāles epilepsijas ārstēšanai un krampju profilaksei);
- *rifampicīns vai rifapentīns* (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- **rifabutinū** (dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai). Jums Apretude injekcijas var būt nepieciešamas biežāk.

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat šīs zāles. Ārsts var nolemt, ka Jums ir nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Apretude nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Apretude ietekme uz grūtniecību nav zināma. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums var būt grūtniecība, ja Jūs plānojat laist pasaulē bērnu vai ja Jums iestājas grūtniecība. Nepārtrauciet ierašanos uz Apretude ievadīšanas apmeklējumiem, ja neesat konsultējies ar ārstu. Jūsu ārsts izvērtēs Apretude lietošanas uzsākšanas/turpināšanas sniegto ieguvumu Jums un radīto risku Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Apretude sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. Taču kabotegravīrs var izdalīties mātes pienā līdz 12 mēnešiem ilgi pēc pēdējās Apretude injekcijas. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, konsultējieties ar ārstu. Ārsts apsvērs krūts barošanas radīto ieguvumu un risku Jums un Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Apretude var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina Jūsu modrību.

➔ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus**, ja īsti nezināt, vai Jums nav šīs blakusparādības.

3. Kā Apretude tiek ievadīts

Šīs zāles tiek ievadītas 600 mg injekcijas veidā. Medmāsa vai ārsts ievadīs Jums Apretude sēžas muskulī.

Pirms Apretude ievadīšanas **Jums ir jābūt negatīvam HIV testa rezultātam.**

Pirmā un otrā Apretude deva Jums tiks ievadīta ar viena mēneša starplaiku. Pēc otrās devas Jums Apretude tiks ievadīts pa vienai injekcijai ik pēc 2 mēnešiem.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Apretude injekcijām Jūs kopā ar savu ārstu varat nolemt vispirms lietot kabotegravīra tabletes (tas tiek saukts par *perorālu ievadperiodu*). Ievadperiods dod iespēju Jums un Jūsu ārstam novērtēt, vai terapijas turpināšana ar injekcijām ir Jums piemērota.

Ja esat nolēmis sākt ārstēšanos ar tabletēm:

- Jums aptuveni vienu mēnesi jālieto viena Apretude 30 mg tablete vienu reizi dienā.
- Jums pirmā injekcija ir jāsaņem pēdējās tabletes lietošanas dienā vai ne vēlāk kā 3 dienas pēc tam.
- Pēc tam Jūs saņemsiet injekcijas ik pēc 2 mēnešiem.

Injekciju ievadīšanas shēma, lietojot zāles ik pēc 2 mēnešiem

Kad	Kuras zāles
Pirmā un otrā injekcija ar viena mēneša starplaiku	Apretude 600 mg
Sākot ar trešo injekciju, ik pēc diviem mēnešiem	Apretude 600 mg

Ja Jums ir injicēts pārāk daudz Apretude

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tādēļ maz ticams, ka Jums tiks ievadīts pārāk daudz zāļu. Ja raizējaties, pastāstiet to ārstam vai medmāsai, un Jūs saņemsiet nepieciešamo ārstēšanu.

Ja esat izlaidis Apretude injekciju

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai vienotos par jaunu apmeklējumu.

Ir svarīgi ierasties uz regulāri plānotajiem apmeklējumiem, lai saņemtu injekciju un pazeminātu HIV infekcijas risku (skatīt 2. punktu). Ja plānojat pārtraukt Apretude lietošanu, konsultējieties ar ārstu.

Ja domājat, ka nespēsiet saņemt Apretude injekciju ierastajā laikā, konsultējieties ar ārstu. Ārsts Jums var ieteikt tās vietā lietot kabotegravīra tabletes, līdz atkal spējat saņemt Apretude injekciju.

Nepārtrauciet Apretude injekciju saņemšanu, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Turpiniet Apretude injekciju saņemšanu, kamēr ārsts Jums tās iesaka. Nepārtrauciet lietošanu, ja ārsts Jums to neliek darīt. Ja Jūs pārtraucat un Jums joprojām ir HIV infekcijas risks, ārstam ir jāsaņem Jums citu PKP zāļu lietošana 2 mēnešu laikā pēc pēdējās Apretude injekcijas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Apretude satur kabotegravīru, kas ir integrāzes inhibitori. Integrāzes inhibitori, tai skaitā kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas ir pazīstama kā paaugstinātas jutības reakcija.

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- izsitumi uz ādas;
- augsta temperatūra (*drudzis*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai muti (*angioedēma*) un apgrūtina elpošanu;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

➔ **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu.** Ārsts var nolemt veikt pārbaudes, lai pārbaudītu Jūsu aknas, nieres vai asinis, un var norādīt Jums, ka ir jāpārtrauc Apretude lietošana.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes;
- caureja;
- reakcijas injekcijas vietā
 - ļoti bieži: sāpes un diskomforts, sacietējums (indurācija) vai mezgls;
 - bieži: apsārtums (eritēma), nieze, pietūkums, siltuma sajūta, nejutīgums (anestēzija) vai asinsizplūdums (kas var ietvert krāsas izmaiņas vai asiņu uzkrāšanos zem ādas);
 - retāk: strutu uzkrāšanās (abscess);
- aknu darbības izmaiņas (paaugstināts transamināžu līmenis), kas konstatēts, veicot asins analīzes.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- depresija;
- trauksme;
- patoloģiski sapņi;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- vēdera pūšanās (meteorisms);
- izsitumi;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- enerģijas trūkums (nogurums);
- vispārēji slikta pašsajūta (savārgums).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- pašnāvības mēģinājums;
- domas par pašnāvību (īpaši indivīdiem, kuriem iepriekš ir bijusi depresija vai garīgās veselības traucējumi);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- nātrene;
- pietūkums (angioedēma), kas dažkārt skar seju vai muti un var apgrūtināt elpošanu;
- miegainība;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- neskaidra sajūta galvā injekcijas laikā vai pēc tās (vazovagālas reakcijas). Tā var izraisīt ģīboni;

- aknu bojājums (hepatotoksicitāte). Pazīmes var būt ādas un acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, ēstgribas zudums, nieze, jutīgs vēders, gaišas krāsas izkārnījumi vai neparasti tumšs urīns.
- Paaugstināts sarkano asins šūnu sadalīšanās produkta bilirubīna līmenis asinīs, kas tiek konstatēts, veicot asins analīzes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu vai medmāsu**. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Apretude

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Par šo zāļu pareizu uzglabāšanu ir atbildīgs ārsts vai medmāsa.

Nesasadēt.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Apretude satur

Aktīvā viela ir kabotegravīrs.

Katrā 3 ml flakonā ir 600 mg kabotegravīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Mannīts (E421)

Polisorbāts 20 (E432)

Makrogols (E1521)

Ūdens injekcijām

Apretude ārējais izskats un iepakojums

Kabotegravīrs ir balta līdz gaiši sārta suspensija brūna stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, alumīnija plombējumu un atvāzamu plastmasas vāciņu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Nīderlande

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Apretude

600 mg

Ilgstošās darbības
suspensija injekcijām

Cabotegravirum

Intramuskulārai lietošanai

Norādījumi par lietošanu

3 ml

Pārskats

Katrā vizītē ir jāveic viena injekcija; 3 ml (600 mg) kabotegravīra.

Kabotegravīrs ir suspensija, kas nav jāatšķaida vai jāšķīdina.

Kabotegravīrs ir paredzēts vienīgi intramuskulārai lietošanai. Tas jāievada sēžas muskulī.

! Piezīme. Injekciju ieteicams veikt sēžas muskuļa ventrālajā daļā.



Informācija par uzglabāšanu

• Uzglabāšanas nosacījumi ir norādīti uz iepakojuma.



Nesasaldēt.

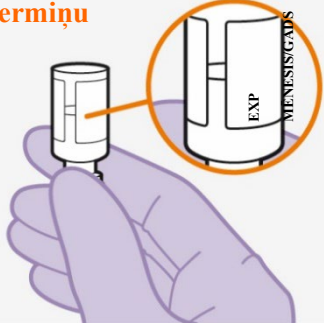

Injekcijas pagatavošana

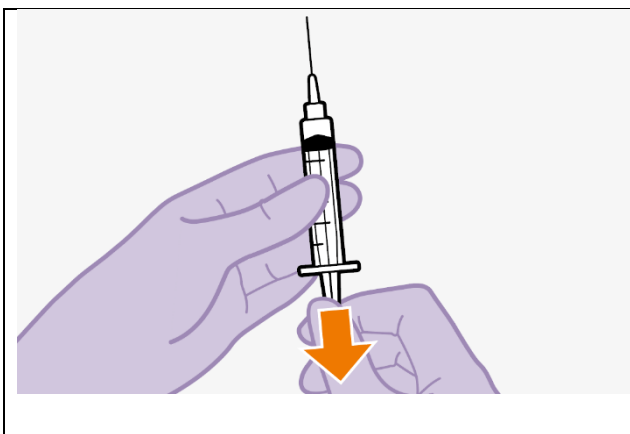
- 1 *Luer-Lock* šļirce (5 ml)
- 1 *Luer-Lock* aspirācijas adata vai aspirācijas ierīce (suspensijas atvilkšanai)

Injekcijas ievadīšana

- 1 papildu 23. izmēra 1,5 collu *Luer-Lock* adatu (izmantojiet drošības adatu, ja tā ir pieejama)

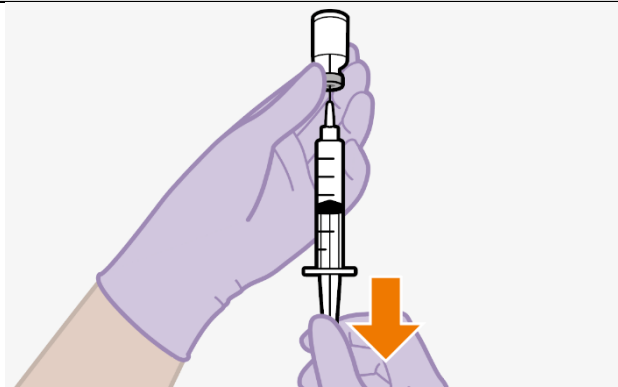
Ņemiet vērā pacienta ķermeņa uzbūvi un veiciet medicīniskā stāvokļa novērtēšanu, lai izvēlētos piemērota garuma injekciju adatu.

Jums būs nepieciešams	
<ul style="list-style-type: none"> • Nesterili cimdi • 2 spirta tamponi • 1 marles plāksnīte • Piemērota asiem priekšmetiem paredzēta tvertne 	
Sagatavošanās	
1. Apskatiet flakonu	
<p>Pārbaudiet derīguma termiņu un zāles</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pārbaudiet derīguma termiņu <p>Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pārbaudiet flakonu. Ja redzat svešķermeņus, nelietojiet šīs zāles. <p>Piezīme. Kabotegravīra flakona stiklam ir brūna nokrāsa.</p>
2. Spēcīgi sakratiet	
<p>10 s</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Turiet flakonu stingri un spēcīgi kratiet pilnas 10 sekundes, kā redzams attēlā. • Apgrīziet flakonu otrādi un pārbaudiet, vai ir izveidojusies suspensija. Tai jāizskatās viendabīgai. Ja suspensija nav viendabīga, sakratiet flakonu vēlreiz. • Nelieli gaisa burbuļi ir normāla parādība. • Noņemiet flakonam vāciņu. • Noslaukiet gumijas aizbāzni ar spirta tamponu. <p>Raugieties, lai nekas nepieskartos gumijas aizbāznim pēc tā noslaucīšanas.</p>
3. Sagatavojiet šļirci un adatu	



- Turpiniet injekcijas pagatavošanu saskaņā ar vietējām vadlīnijām.
- Piemērs: pievienojiet šļircei aspirācijas adatu.
- Jums ieteicams flakonā injicēt 1 ml gaisa, lai varētu atvilkt nepieciešamo tilpumu.

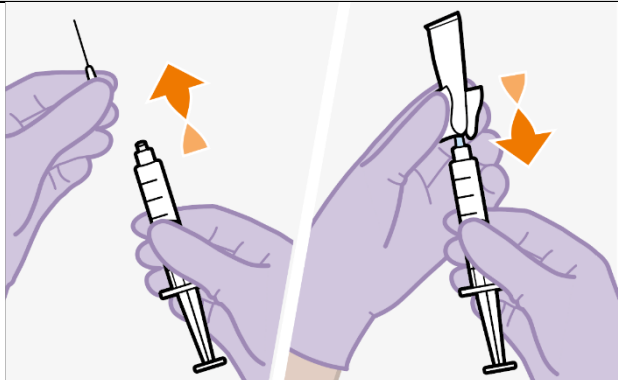
4. Lēnām ievelciet zāļu devu



- Apgrieziet šļirci un flakonu otrādi un lēnām ievelciet šļircē tik daudz šķidruma, cik iespējams. Šķidruma var būt vairāk, nekā nepieciešams devai.

Piezīme. Pārbaudiet, vai suspensija izskatās viendabīga un balta līdz gaiši rozā.

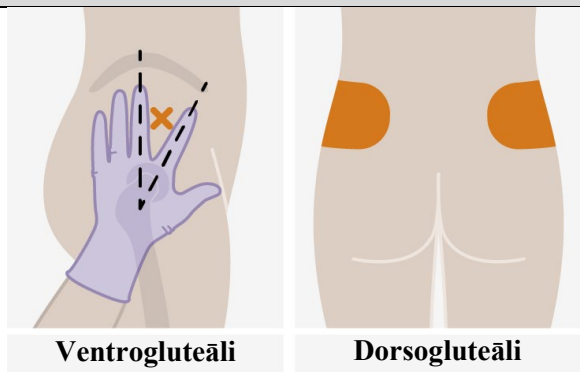
5. Pievienojiet injekciju adatu



- Atplēšiet adatas iepakojuma daļu tā, lai piekļūtu adatas pamatnei.
- Turot šļirci vertikāli, stingri uzskrūvējiet šļirci uz injekciju adatas.
- Pievienojiet injekciju adatu.
- Noņemiet no adatas iepakojuma materiālu.

Injekcija

6. Sagatavojiet injekcijas vietu

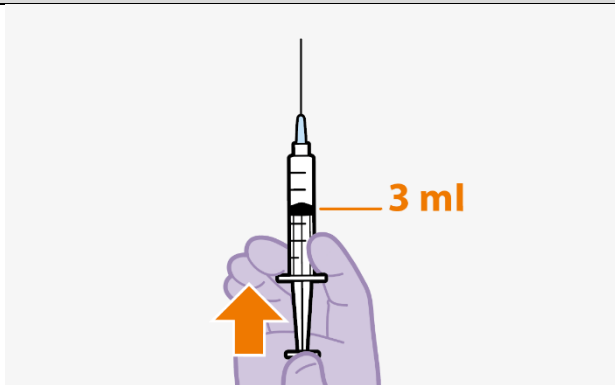


Injekcijas jāveic sēžas muskulī. Injicēšanai izvēlieties kādu no šīm zonām:

- ventrogluteāli (ieteicams);
- dorsogluteāli (augšējā ārējā kvadrantā).

Piezīme. Tikai gluteālai intramuskulārai lietošanai.
Neinjicēt intravenozi.

7. Izvadiet lieko šķidrumu



- Noņemiet injekciju adatas vāciņu.
- Turiet šļirci, vēršot adatu augšup. Nospiediet virzuli līdz 3 ml devas atzīmei, lai izvadītu lieko šķidrumu un gaisa burbuļus.

Piezīme. Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu. Pirms turpināt, ļaujiet ādai nožūt.

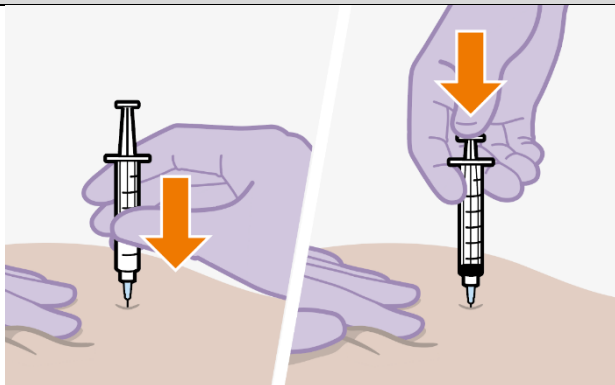
8. Iestiepiet ādu



Izmantojiet z veida injicēšanas metodi, lai mazinātu zāļu noplūdi no injekcijas vietas.

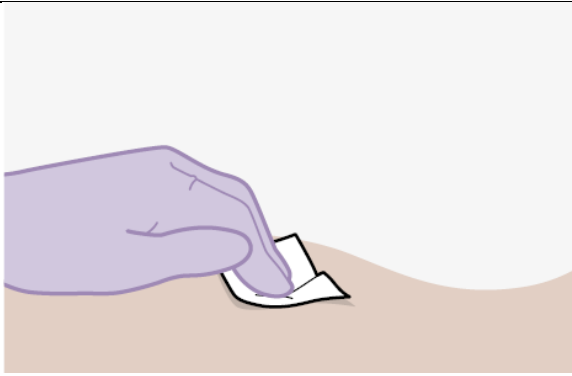
- Stingri nostiepiet ādu injekcijas vietā, pārvietojot to par aptuveni 1 collu (2,5 cm).
- Noturiet to šādā pozīcijā, kamēr veicat injekciju.

9. Injicējiet devu



- Ieduriet adatu visā tās garumā vai pietiekami dziļi, lai sasniegtu muskuli.
- Aizvien turot ādu iestieptu, lēnām nospiediet virzuli līdz galam.
- Pārbaudiet, vai šļirce ir tukša.
- Izvelciet adatu un tūlīt atlaidiet iestieptu ādu.

10. Novērtējiet injekcijas vietu



- Piespiediet injekcijas vietu ar marles plāksnīti.
 - Ja sākas asiņošana, var izmantot mazu pārsēju.
 - Izmetiet izlietotās adatas, šļirci un flakonu saskaņā ar vietējiem veselības jomas un drošības noteikumiem.
- !** Nemasējiet šo apvidu.

Jautājumi un atbildes

1. Ja iepakojums ir glabāts ledusskapī, vai ir droši sasildīt flakonu līdz istabas temperatūrai ātrāk?

Jums jānogaida vismaz 15 minūtes un tad jāveic injekcija, lai zāles varētu sasilt līdz istabas temperatūrai.

Vislabāk ļaut flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai dabiskā veidā. Jūs varat izmantot plaukstu siltumu, lai paātrinātu sasilšanu, taču raugieties, lai flakona temperatūra nepārsniegtu 30°C.

Neizmantojiet nekādas citas sildīšanas metodes.

2. Cik ilgi zāles var atstāt šļircē?

Zāles (istabas temperatūrā) vislabāk injicēt, tiklīdz iespējams pēc to ievilkšanas šļircē. Taču zāles pirms injekcijas var palikt šļircē līdz 2 stundām ilgi.

Ja zāles paliek šļircē ilgāk nekā 2 stundas, papildītā šļirce un adata ir jāiznīcina.

3. Kādēļ man flakonā jāievada gaiss?

Injicējot flakonā 1 ml gaisa, ir vieglāk ievilkt devu šļircē.

Ja gaiss nav ievadīts, nedaudz šķidruma var nejauši ieplūst atpakaļ flakonā un šļircē var palikt mazāk zāļu, nekā nepieciešams.

4. Kādēļ zāles ieteicams ievadīt ventrogluteāli?

Zāles ievadīt ventrogluteāli *m. gluteus medius* ieteicams tādēļ, ka šīs vietas tuvumā nav lielu nervu un asinsvadu. Zāles var ievadīt arī dorsogluteāli *m. gluteus maximus*, ja šo vietu izvēles veselības aprūpes speciālists. Zāles nedrīkst injicēt nevienā citā vietā.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Apretude 30 mg apvalkotās tabletes *cabotegravirum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Apretude un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Apretude lietošanas
3. Kā lietot Apretude
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Apretude
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Apretude un kādam nolūkam to lieto

Apretude satur aktīvo vielu kabotegravīru. Kabotegravīrs pieder pie pretretrovīrusu zāļu grupas, kas tiek saukta par integrāzes inhibitoriem (INI).

Apretude tiek lietots, lai palīdzētu novērst HIV-1 infekciju pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, kuriem ir paaugstināts infekcijas risks. Tā tiek saukta par **pirmskontakta profilaksi: PKP** (skatīt 2. punktu).

Šīs zāles ir jālieto kombinācijā ar drošāka seksa praksi, piemēram, prezervatīviem.

Ārsts Jums var ieteikt lietot Apretude tabletes pirms pirmās Apretude injekcijas (tas tiek saukts par *perorālu ievadperiodu*, skatīt 3. punktu).

Ja Jums tiek ievadītas Apretude injekcijas, bet Jūs nevarat saņemt injekciju, ārsts Jums var ieteikt tās vietā lietot Apretude tabletes, līdz Jūs atkal varat saņemt injekciju (skatīt 3. punktu).

2. Kas Jums jāzina pirms Apretude lietošanas

Nelietojiet Apretude šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret kabotegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat **HIV pozitīvs** vai arī nezināt, vai esat HIV pozitīvs. Apretude var palīdzēt pazemināt inficēšanās ar HIV risku tikai pirms inficēšanās. **Jums jāveic tests**, lai pārliecinātos, ka pirms Apretude lietošanas Jums nav HIV infekcija;
- ja Jūs **lietojat kādas no šīm zālēm**:
 - *karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls* (zāles epilepsijas ārstēšanai un krampju profilaksei);
 - *rifampicīns vai rifapentīns* (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai).

Šīs zāles mazina Apretude efektivitāti, samazinot Apretude daudzumu asinīs.

➔ Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, vai neesat par to pārliecināts, **informējiet ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tikai Apretude lietošana vien var nenovērst inficēšanos.

HIV infekcija izplatās seksuāla kontakta laikā ar HIV pozitīvu personu vai pārnesot to ar inficētām asinīm. Lai gan Apretude pazemina inficēšanās risku, lietojot šīs zāles, Jūs joprojām varat inficēties ar HIV.

Jāveic citi pasākumi, lai vēl vairāk pazeminātu inficēšanās ar HIV risku.

- **Veiciet pārbaudes** attiecībā uz seksuāli transmisīvām infekcijām, kad ārsts to liek. Šo infekciju gadījumā inficēšanās ar HIV notiek vieglāk.
- Nodarbojoties ar orālo vai penetratīvo seksu, **izmantojiet prezervatīvu.**
- Nedodiet citiem un nelietojiet atkārtoti adatas vai citu injekciju un zāļu ievadīšanas aprīkojumu.
- Nedodiet citiem personīgos piederumus, uz kuriem var būt asinis vai organisma šķidrumi (piemēram, skuvekļa asmeņus vai zobu suku).

Pārrunājiet ar ārstu papildu piesardzības pasākumus, kas nepieciešami turpmākai inficēšanās ar HIV riska pazemināšanai.

Pazeminiet inficēšanās ar HIV risku:

Ja Jūs inficējaties ar HIV, var izveidoties rezistence pret šīm zālēm. Tas nozīmē, ka zāles nenovērsīs HIV infekciju. Lai pazeminātu šo risku un novērstu inficēšanos ar HIV, ir svarīgi, lai Jūs:

- **lietotu Apretude tabletes katru dienu**, lai pazeminātu risku, nevis tikai tad, kad domājat, ka esat pakļauts HIV infekcijas riskam. Neizlaidiet Apretude devas un nepārtrauciet šo zāļu lietošanu. Devu izlaišana var paaugstināt HIV infekcijas risku;
- **veiktu HIV testu** tad, kad ārsts to liek darīt. Lai pārliecinātos, ka Jūs Apretude lietošanas laikā joprojām neesat inficējies ar HIV-1, Jums regulāri jāveic pārbaudes;
- **nekavējoties informētu ārstu**, ja domājat, ka, iespējams, esat inficējies ar HIV (Jums var rasties gripai līdzīga slimība). Ārsts var vēlēties veikt vēl kādas pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jūs joprojām neesat inficējies ar HIV.

Aknu darbības traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Jums var būt nepieciešama stingrāka kontrole. (*Skatīt arī "Retāk sastopamas blakusparādības" 4. punktā*).

Pusaudži

Pirms Apretude lietošanas un tās laikā ārsts pārrunās ar Jums Jūsu garīgās veselības stāvokli. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir garīgās veselības traucējumi. Jums var būt nepieciešama stingrāka kontrole (*skatīt arī 4. punktu*).

Alerģiska reakcija

Apretude satur kabotegravīru, kas ir integrāzes inhibitors. Integrāzes inhibitori, tai skaitā kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas ir pazīstama kā *paaugstinātas jutības reakcija*. Jums jāzina, kādām nozīmīgām pazīmēm un simptomiem ir jāpievērš uzmanība Apretude lietošanas laikā.

➔ **Izlasiet informāciju** sadaļā "Iespējamās blakusparādības" šīs instrukcijas 4. punktā.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem vai sver mazāk par 35 kg, jo tās šiem indivīdiem nav pētītas.

Citas zāles un Apretude

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par citām bezrecepšu zālēm.

Dažas zāles var ietekmēt Apretude iedarbību vai palielināt Jums blakusparādību iespējamību. Arī Apretude var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību.

Apretude nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt zāļu iedarbību (skatīt sadaļu "Nelietojiet Apretude šādos gadījumos" 2. punktā). Tās ir:

- *karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns* (zāles epilepsijas ārstēšanai un krampju profilaksei);
- *rifampicīns vai rifapentīns* (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- **antacīdus** (zāles gremošanas traucējumu un grēmu ārstēšanai). Antacīdi var pārtraukt Apretude tablešu sastāvā esošo zāļu uzsūkšanos organismā. **Nelietojiet šīs zāles** 2 stundu laikā pirms Apretude lietošanas vai vismaz 4 stundas pēc tā lietošanas.

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat šīs zāles. Ārsts var nolemt, ka Jums ir nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Apretude nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Apretude ietekme uz grūtniecību nav zināma. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums var būt grūtniecība, ja Jūs plānojat laist pasaulē bērnu vai ja Jums iestājas grūtniecība. Jūsu ārsts izvērtēs Apretude lietošanas uzsākšanas/turpināšanas sniegto ieguvumu Jums un radīto risku Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Apretude sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, konsultējieties ar ārstu. Ārsts apsvērs krūts barošanas radīto ieguvumu un risku Jums un Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Apretude var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina Jūsu modrību.

➔ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus**, ja īsti nezināt, vai Jums nav šīs blakusparādības.

Apretude satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, sazinieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

Apretude satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Apretude

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirms Apretude lietošanas **Jums ir jābūt negatīvam HIV testa rezultātam.**

Uzsākot ārstēšanos ar Apretude injekcijām, Jūs kopā ar savu ārstu varat nolemt vispirms perorālajā ievadperiodā sākt ārstēšanu ar kabotegravīra tabletēm.

Tas dod iespēju Jūsu ārstam novērtēt, vai terapijas turpināšana ar injekcijām ir Jums piemērota.

Ja esat nolēmis sākt ārstēšanos ar tabletēm perorālajā ievadperiodā:

- Jums aptuveni vienu mēnesi jālieto viena Apretude 30 mg tablete vienu reizi dienā;
- **pēc vienu mēnesi ilgas tablešu lietošanas** Jums pirmā injekcija ir jāsaņem pēdējās tabletes lietošanas dienā vai ne vēlāk kā 3 dienas pēc tam;
- pēc tam Jūs saņemsiet injekcijas ik pēc 2 mēnešiem.

Perorālās ievadterapijas shēma

Kad	Kuras zāles
1. mēnesī	30 mg Apretude tablete vienu reizi dienā
2. un 3. mēnesī	600 mg Apretude injekcija katru mēnesi
Sākot ar 5. mēnesi	600 mg Apretude injekcija ik pēc diviem mēnešiem

Ja Jūs nevarat saņemt Apretude injekciju, ārsts Jums var ieteikt tās vietā lietot Apretude tabletes, līdz Jūs atkal varat saņemt injekciju.

Kā lietot tabletes

Apretude tabletes jānorij, uzdzerot nelielu ūdeni. Tās var lietot neatkarīgi no uztura.

Nelietojiet antacīdus (zāles gremošanas traucējumu un grēmu ārstēšanai) 2 stundas pirms Apretude tabletes lietošanas un vismaz 4 stundas pēc tās lietošanas, citādi var tikt pārtraukta Apretude tablešu uzsūkšanās organismā un samazināties to efektivitāte.

Ja esat lietojis vairāk Apretude nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Apretude tablešu, **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**, un Jūs saņemsiet nepieciešamo ārstēšanu. Ja iespējams, parādiet viņiem Apretude tablešu pudeli.

Ja esat aizmirsis lietot Apretude

Ja to pamanāt 12 stundu laikā kopš laika, kad parasti lietojat Apretude, lietojiet izlaisto tableti, tiklīdz iespējams. Ja pamanāt pēc 12 stundām, izlaidiet devu un nākamo devu lietojiet, kā parasti.

Nelietojiet divkārt devu, lai kompensētu aizmirsto tableti.

Ja Jums ir vemšana mazāk nekā 4 stundas pēc Apretude lietošanas, lietojiet vēl vienu tableti. Ja Jums vemšana ir vairāk nekā 4 stundas pēc Apretude lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete, kamēr nav pienācis plānotais nākamās devas lietošanas laiks.

Nepārtrauciet Apretude lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu

Lietojiet Apretude, kamēr ārsts Jums to iesaka. Nepārtrauciet lietošanu, ja ārsts Jums to neliek darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Apretude satur kabotegravīru, kas ir integrāzes inhibitors. Integrāzes inhibitori, tai skaitā kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas ir pazīstama kā paaugstinātas jutības reakcija.

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- izsitumi uz ādas;
- augsta temperatūra (*drudzis*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai muti (*angioedēma*) un apgrūtina elpošanu;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

➔ **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu.** Ārsts var nolemt veikt pārbaudes, lai pārbaudītu Jūsu aknas, nieres vai asinis, un var norādīt Jums, ka ir jāpārtrauc Apretude lietošana.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes;
- caureja;
- karstuma sajūta (*paaugstināta ķermeņa temperatūra*);
- aknu darbības izmaiņas (*paaugstināts transamināžu līmenis*), kas konstatēts, veicot asins analīzes.

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- depresija;
- trauksme;
- patoloģiski sapņi;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- reibonis;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- vēdera pūšanās (*meteorisms*);
- izsitumi;
- muskuļu sāpes (*mialģija*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- vispārēji slikta pašsajūta (*savārgums*).

Retāk sastopamas blakusparādības

(var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- pašnāvības mēģinājums un domas par pašnāvību (īpaši pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi depresija vai garīgās veselības traucējumi);
- alerģiska reakcija (*paaugstināta jutība*);
- nātrene;
- pietūkums (*angioedēma*), kas dažkārt skar seju vai muti un var apgrūtināt elpošanu;
- miegainība;

- ķermeņa masas palielināšanās;
- aknu bojājums (hepatotoksicitāte). Pazīmes var būt ādas un acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, ēstgribas zudums, nieze, jutīgs vēders, gaišas krāsas izkārnījumi vai neparasti tumšs urīns;
- paaugstināts sarkano asins šūnu sadalīšanās produkta bilirubīna līmenis asinīs, kas tiek konstatēts, veicot asins analīzes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu vai medmāsu**. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Apretude

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Apretude satur

Aktīvā viela ir kabotegravīrs. Katra tablete satur 30 mg kabotegravīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Hipromeloze (E464)
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)

Apretude ārējais izskats un iepakojums

Apretude apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "SV CTV" vienā pusē.

Apvalkotās tabletes tiek piegādātas pudelēs, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu aizdari.

Katrā pudelē ir 30 apvalkotās tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France**Portugal**

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

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

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.