

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apretude 600 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 600 mg cabotegravir fi 3 mL.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

Suspensjoni minn bajda għal roża ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Apretude huwa indikat flimkien ma' prattiċi sesswali aktar siguri għall-profilassi ta' qabel l-esponiment (PrEP) biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni tal-HIV-1 miksuba sesswalment f'adulti u adolexxenti b'riskju għoli, li jiżnu mill-inqas 35 kg (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Apretude għandu jiġi preskritt minn professjonist fil-kura tas-saħħa b'esperjenza fil-ġestjoni tal-HIV PrEP.

Kull injezzjoni għandha tingħata minn professjonist fil-kura tas-saħħa.

L-individwi għandhom jiġu ttestjati għall-HIV-1, qabel ma jinbdew cabotegravir u ma' kull injezzjoni sussegwenti ta' cabotegravir (ara sezzjoni 4.3). Test kombinat ta' antiġen/antikorp u wkoll test ibbażat fuq l-HIV-RNA iridu jkunu it-tnejn negattivi. Dawk li jippreskrivu huma avżati biex iwettqu ż-żewġ testijiet, anki jekk ir-riżultat tat-test ibbażat fuq l-HIV-RNA jsir disponibbli wara l-injezzjoni ta' cabotegravir. Jekk strateġija ta' ttestjar ikkombinata li tinkludi ż-żewġ testijiet ma tkunx disponibbli, l-ittestjar għandu jsegwi l-linji gwida lokali.

Qabel ma jibdew Apretude, l-individwi għandhom jintgħazlu bir-reqqa biex jaqblu mal-iskeda tad-dożaġġ meħtieġ u jingħataw pariri dwar l-importanza li jimxu maż-żjarat ta' dożaġġ skedati biex jgħinu jnaqqsu r-riskju li taqbadhom infezzjoni bl-HIV-1.

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa u l-individwu jista' jiddeċiedi li juża l-pilloli ta' cabotegravir bħala *lead-in* orali qabel tinbeda injezzjoni ta' Apretude biex jevalwaw it-tollerabilità jew jistgħu jipproċedu direttament għal injezzjonijiet ta' Apretude (ara Tabella 1 u Tabella 2 għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ).

Pożoloġija

Lead-in orali

Irreferi għall-SmPC tal-pillola Apretude orali għal informazzjoni dwar *lead-in* orali.

Injezzjoni

Injezzjonijiet tal-bidu

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija injezzjoni waħda ġol-muskoli ta' 600 mg. Jekk intuża *lead-in* orali, l-ewwel injezzjoni għandha tkun ippjanata għall-aħħar jum ta' *lead-in* orali jew fi żmien 3 ijiem wara.

Xahar wara, għandha tingħata t-tieni injezzjoni ta' 600 mg ġol-muskoli. Individwi jistgħu jingħataw it-tieni injezzjoni tal-bidu ta' 600 mg sa 7 ijiem qabel jew wara d-data skedata tad-dożaġġ.

Injezzjonijiet ta' kontinwazzjoni - xahrejn 'il bogħod minn xulxin

Wara t-tieni injezzjoni tal-bidu, id-doża rakkomandata ta' injezzjoni ta' kontinwazzjoni fl-adulti hija injezzjoni waħda ta' 600mg ġol-muskoli mogħtija kull xahrejn. Individwi jistgħu jingħataw injezzjonijiet sa 7 ijiem qabel jew wara d-data tad-data skedata tal-injezzjoni.

Tabella 1 Skeda ta' dożaġġ intramuskolari rakkomandat

	Injezzjonijiet tal-bidu (xahar minn xulxin)	Injezzjonijiet ta' kontinwazzjoni (xahrejn 'il bogħod minn xulxin)
Prodott mediċinali	Dirett għall-injezzjoni: xhur 1 u 2 <u>jew</u> Wara <i>lead-in</i> orali: xhur 2 u 3	Xahrejn wara l-injezzjoni tal-bidu finali u kull xahrejn 'il quddiem
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Doži mitlufa

Individwi li jtilfu żjara ta' injezzjoni skedata għandhom jiġu evalwati mill-ġdid biex jiġi żgurat li l-kontinwazzjoni tal-PrEP jibqa' xieraq.

Jekk ma jkunx jista' jiġi evitat dewmien ta' aktar minn 7 ijiem mid-data skedata ta' injezzjoni, din tkun doża li tkun insejt tiegħu, għalhekk, il-pilloli ta' cabotegravir 30 mg jistgħu jintużaw darba kuljum, għal tul ta' żmien sa xahrejn, biex jissostitwixxu żjara waħda ta' injezzjoni skedata. L-ewwel doża ta' terapija orali għandha tittiehed madwar xahrejn (+/- 7 ijiem) wara l-aħħar injezzjoni ta' cabotegravir. Għal tul ta' żmien ta' PrEP orali aktar minn xahrejn, huwa rakkomandat reġimen alternattiv ta' PrEP.

Id-dożaġġ tal-injezzjoni għandu jerga' jibda fil-jum li titwaqqaf id-doża orali jew fi żmien 3 ijiem, wara dan, kif rakkomandat f' Tabella 2.

Tabella 2 Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ta' injezzjoni wara injezzjonijiet mitlufa jew wara PrEP orali biex tissostitwixxi injezzjoni

Doži mitlufa	
Hin mill-aħħar injezzjoni	Rakkomandazzjoni
Jekk it-tieni injezzjoni tintilef u l-hin mill-ewwel injezzjoni huwa:	
≤ xahrejn	Agħti injezzjoni waħda ta' 600 mg kemm jista' jkun malajr u kompli bl-iskeda tad-dożaġġ ta' kull xahrejn.

> 2 xhur	Ibda mill-ġdid lill-individwu fuq injezzjoni waħda tal-bidu ta' 600 mg, segwita mit-tieni injezzjoni tal-bidu ta' 600 mg xahar wara. Imbagħad segwi l-iskeda tad-dożaġġ ta' kull xahrejn
Jekk it-tielet injezzjoni jew wara tintilef u l-hin mill-injezzjoni preċedenti huwa:	
≤ 3 xhur	Agħti injezzjoni waħda ta' 600 mg kemm jista' jkun malajr u kompli bl-iskeda tad-dożaġġ ta' kull xahrejn.
> 3 xhur	Ibda mill-ġdid lill-individwu fuq injezzjoni waħda tal-bidu ta' 600 mg, segwita mit-tieni injezzjoni tal-bidu ta' 600 mg xahar wara. Imbagħad segwi l-iskeda tad-dożaġġ ta' kull xahrejn

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'individwi anzjani. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' cabotegravir f'individwi ta' 65 sena 'l fuq (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (punteġġ Child-Pugh A jew B). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment epatiku sever (punteġġ Child-Pugh C, [ara sezzjoni 5.2]). Jekk jingħata lil individwu b'indeboliment epatiku sever, cabotegravir għandu jintuża b'attenzjoni

Indeboliment renali

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'individwi b'indeboliment renali ħafif għal sever ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ u mhux fuq id-dijalisi [ara sezzjoni 5.2]). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi. Billi cabotegravir huwa aktar minn 99% marbut mal-proteini, id-dijalisi mhix mistennija li tbiddel l-esponimenti ta' cabotegravir. Jekk jingħata lil individwu fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi, cabotegravir għandu jintuża b'kawtela.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cabotegravir fi tfal u adeloxxenti li jiżnu inqas minn 35 kg ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu intramuskolari. L-injezzjonijiet għandhom jingħataw fis-sit ventrogluteali (rakkomandat peress li jinsab 'il-bogħod min-nervituri ewlenin u l-vini u l-arterji) jew dorsogluteali.

Għandha tingħata attenzjoni biex tiġi evitata injezzjoni involontarja f'vini u arterji.

Ladarba s-suspensjoni tkun ingibdet fis-siringa, l-injezzjoni għandha tingħata kemm jista' jkun malajr, iżda tista' tibqa' fis-siringa sa saġhtejn. Jekk il-prodott mediċinali jibqa' fis-siringa għal aktar minn saġhtejn, is-siringa mimlija u l-labra għandhom jintremew.

Meta jamministraw l-injezzjoni ta' Apretude, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom iqisu l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (Body Mass Index - BMI) tal-individwu biex jiżguraw li t-tul tal-labra jkun biżżejjed biex jilhaq il-muskolu gluteus.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi wiehed mis-sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1.

Individwi bi status ta' HIV-1 mhux magħruf jew pożittiv (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Użu konkomitanti ma' rifampicin, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin jew phenobarbital (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Strategġija ġenerali għall-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1

Apretude jista' ma jkunx dejjem effettiv fil-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 5.1). Konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir assoċjati ma' attività antivirali sinifikanti ($> 4x$ Konċentrazzjoni Inibitorja Aġġustata għall-Proteina, PA-IC90, ara sezzjoni 5.2) jinkisbu u jinżammu fi żmien sigħat wara l-bidu ta' *lead-in* orali u fi żmien 7 ijiem mill-ewwel injezzjoni (mingħajr *lead-in* orali). Iż-żmien eżatt mill-bidu ta' Apretude għal HIV-1 PrEP sal-protezzjoni massima kontra l-infezzjoni HIV-1 mhux magħruf.

Apretude għandu jintuża għall-PrEP bħala parti minn strategġija ġenerali ta' prevenzjoni ta' infezzjoni bl-HIV-1 inkluż l-użu ta' miżuri oħra ta' prevenzjoni ta' HIV-1 (eż. għarfien dwar l-istatus ta' HIV-1, testijiet regolari għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment, użu tal-kondoms).

Apretude għandu jintuża biss biex jitnaqqas ir-riskju li wieħed jaqdbu l-HIV-1 f'individwi kkonfermati li huma negattivi għall-HIV (ara sezzjoni 4.3). Individwi għandhom jiġu kkonfermati mill-ġdid li huma negattivi għall-HIV f'kull injezzjoni sussegwenti ta' Apretude. Test kombinat ta' antigen/antikorp u wkoll test ibbażat fuq l-HIV-RNA iridu jkunu it-tnejn negattivi. Dawk li jippreskrivu huma avżati biex iwettqu ż-żewġ testijiet, anki jekk ir-riżultat tat-test ibbażat fuq l-HIV-RNA jsir disponibbli wara l-injezzjoni ta' cabotegravir. Jekk strategġija ta' ttestjar ikkombinata li tinkludi ż-żewġ testijiet ma tkunx disponibbli, l-ittestjar għandu jsegwi l-linji gwida lokali waqt it-teħid ta' Apretude.

Jekk ikunu preżenti sintomi kliniċi konsistenti ma' infezzjoni virali akuta u hemm suspett ta' esponimenti riċenti ($< x$ ahar) għall-HIV-1, l-istatus tal-HIV-1 għandu jiġi kkonfermat mill-ġdid.

Riskju potenzjali ta' reżistenza

Hemm riskju potenzjali li tiżviluppa reżistenza għal cabotegravir jekk individwu jaqdbu l-HIV-1 jew qabel jew waqt li qed jiehu Apretude, jew wara l-waqfien ta' Apretude (ara Proprietajiet ta' injezzjoni ta' Apretude li jahdmu fit-tul). Biex jitnaqqas dan ir-riskju, huwa essenzjali li jiġi kkonfermat l-istatus negattiv ta' HIV-1 f'kull injezzjoni sussegwenti ta' Apretude Test kombinat ta' antigen/antikorp u wkoll test ibbażat fuq l-HIV-RNA iridu jkunu it-tnejn negattivi. Dawk li jippreskrivu huma avżati biex iwettqu ż-żewġ testijiet, anki jekk ir-riżultat tat-test ibbażat fuq l-HIV-RNA jsir disponibbli wara l-injezzjoni ta' cabotegravir. Jekk strategġija ta' ttestjar ikkombinata li tinkludi ż-żewġ testijiet ma tkunx disponibbli, l-ittestjar għandu jsegwi l-linji gwida lokali. Individwi li huma djanjostikati bl-HIV-1 għandhom jibdew immedjatament terapija anti-retrovirali (ART).

Apretude waħdu ma jikkostitwixx kors shih għat-trattament ta' HIV-1 u mutazzjonijiet ta' reżistenza għall-HIV-1 hargu f'xi individwi b'infezzjoni HIV-1 mhux magħrufa li kienu qed jieħdu biss Apretude.

Importanza ta' aderenza

L-individwi għandhom jingħataw parir perjodikament biex jaderixxu b'mod strett mal-iskeda ta' dożaġġ orali rakkomandata ta' *lead-in* u injezzjoni sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' l-infezzjoni tal-HIV-1 u l-iżvilupp potenzjali tar-reżistenza.

Proprietajiet li jaġixxu fit-tul ta' l-injezzjoni Apretude

Koncentrazzjonijiet residwi ta' cabotegravir jistgħu jibqgħu fiċ-ċirkolazzjoni sistemika ta' individwi għal perjodi twal (sa 12-il xahar jew itwal), għalhekk, il-karatteristiċi ta' rilaxx fit-tul ta' injezzjoni Apretude għandhom jiġu kkunsidrati meta l-prodott mediċinali jitwaqqaf u forom alternattivi ta' PrEP jittiehdu, sakemm jew fi kwalunkwe hin ir-riskju ta' infezzjoni b'HIV ikun preżenti fix-xhur wara t-twaqqif ta' Apretude (ara sezzjoni 5.2).

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiddiskutu l-benefiċċju-riskju tal-użu ta' Apretude ma' individwi li jista' jkollhom it-tfal jew waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.6).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni ma' inibituri ta' integrase inkluż cabotegravir. Dawn ir-reazzjonijiet kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali u xi drabi disfunzjoni tal-organi, inkluża hsara fil-fwied. Apretude u prodotti mediċinali suspettati ohra għandhom jitwaqqfu immedjatament, jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sensittività eċċessiva (inklużi, iżda mhux limitati għal, raxx sever, jew raxx akkumpanjat minn deni, telqa ġenerali, għeja, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet orali, konguntivite, edema tal-wieċ, epatite, eosinofilja jew anġjoedima). L-istat kliniku, inklużi l-aminotransferases tal-fwied, għandu jiġi mmonitorat u għandha tinbeda terapija xierqa (ara sezzjonijiet 4.2, Proprjetajiet li jaħdmu fit-tul ta' injezzjoni ta' Apretude u 4.8).

Epatossicità

Epatotossicità giet irrappurtata f'numru limitat ta' individwi li kienu qed jirċievu cabotegravir bi jew mingħajr mard tal-fwied magħruf minn qabel (ara sezzjoni 4.8). L-amministrazzjoni ta' cabotegravir *lead-in* orali ntuzat fi studji kliniċi biex tgħin fl-identifikazzjoni ta' individwi li jistgħu jkunu friskju ta' epatotossicità.

Monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju huma rrakkomandati u Apretude għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata l-epatotossicità, u l-individwi jiġu mmaniġġjati klinikament kif xieraq (ara Proprjetajiet li jaħdmu fit-tul ta' injezzjoni ta' Apretude).

Adolexxenti

Ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew irrappurtati b'cabotegravir, partikolarment f'dawk li kellhom mard psikjatriku pre-eżistenti (ara sezzjoni 4.8). Għalkemm studji kliniċi ma wrewx zieda fl-inkidenza ta' mard psikjatriku fl-adolexxenti meta mqabbel ma' suġġetti adulti, minhabba l-vulnerabbiltà tal-popolazzjoni adolexxenti, l-adolexxenti għandhom jingħataw parir qabel ma jingħataw riċetta, u perjodikament waqt li jkunu qed jirċievu Apretude, u mmaniġġjati klinikament kif xieraq.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Għandha tingħata kawtela meta injezzjoni ta' Apretude tiġi preskritta ma' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-esponiment tagħha (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq il-farmakokinetika ta' cabotegravir

Cabotegravir huwa primarjament metabolizzat minn uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 u ftit anqas minn UGT1A9. Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' UGT1A1 jew UGT1A9 huma mistennija li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' cabotegravir li jwasslu għal nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 3 hawn taht). F'metabolizzaturi dgħajfa ta' UGT1A1, li jirrappreżentaw inibizzjoni massima klinika ta' UGT1A1, l-AUC, C_{max} u C_{tau} medji ta'

cabotegravir orali żdiedu sa 1.5 darbiet. L-ebda aġġustamenti fid-dożaġġ għal Apretude huma rakkomandati fil-preżenza ta' inibituri UGT1A1.

Cabotegravir huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), madankollu, minhabba l-permeabilità għolja tiegħu, l-ebda alterazzjoni fl-assorbiment mhija mistennija meta jingħata flimkien ma' jew P-gp jew inibituri BCRP.

Effett ta' cabotegravir fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

In vivo, cabotegravir ma kellux effett fuq midazolam, sonda ta' cytochrome P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir ma induċiex CYP1A2, CYP2B6, jew CYP3A4.

In vitro, cabotegravir inibixxa t-trasportaturi organiċi tal-anjoni (OAT) 1 ($IC_{50}=0.81 \mu M$) u OAT3 ($IC_{50}=0.41 \mu M$). Għalhekk, hija rakkomandata kawtela meta tingħata doża flimkien ma' prodotti mediċinali ta' sottostrat OAT1/3 ta' indiċi terapewtiku dejjaq (eż. methotrexate).

Ibbażat fuq il-profil *in vitro* u tal-interazzjoni klinika tal-mediċina, cabotegravir mhux mistenni li jibdel il-konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali anti-retrovirali oħra inklużi inibituri tal-protease, inibituri tan-nukleosidi tar-reverse transcriptase, inibituri non-nucleoside reverse transcriptase, inibituri tal-integrase, inibituri tad-dħul, u ibalizumab.

Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjoni tal-mediċina b'injezzjoni ta' cabotegravir. Id-*data* dwar l-interazzjoni tal-mediċina pprovduta f' Tabella 3 inkisbet minn studji b' cabotegravir orali (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”, żona taht il-kurva tal-konċentrazzjoni kontra l-hin bħala “AUC”, massimu konċentrazzjoni osservata bħala “C_{max}”, konċentrazzjoni fi tmiem l-intervall tad-dożaġġ bħala “C_τ”).

Tabella 3 Interazzjonijiet tal-mediċina

Prodotti mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Bidla fil-medja ġeometrika (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar il-koamministrazzjoni
<i>Prodotti mediċinali antivirali HIV-1</i>		
Inibitur tar-Reverse Transcriptase mhux nukleosidi: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Apretude meta jinbdeu l-injezzjonijiet wara l-użu ta' etravirine.
Inibitur tar-Reverse Transcriptase mhux nukleosidi: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rilpivirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir jew viceversa. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Apretude jew rilpivirine meta jingħataw flimkien.
<i>Antikonvulsivi</i>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Indutturi metabolici jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. L-użu fl-istess hin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Antimikobatterici</i>		

Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicin naqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir li x'aktarx jirriżulta f'telf ta' effett terapewtiku. Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għall-ġhoti flimkien ta' Apretude ma' rifampicin ma' għewx stabbiliti u l-ġhoti flimkien ta' Apretude ma' rifampicin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. L-użu fl-istess hin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Meta rifabutin jinbeda qabel jew flimkien ma' l-ewwel injezzjoni tal-bidu ta' cabotegravir, l-iskeda ta' dożaġġ rakkomandata ta' cabotegravir hija injezzjoni waħda ta' 600 mg segwita għingħatejn wara bit-tieni injezzjoni ta' bidu ta' 600 mg u kull xahar, wara, waqt li jkun qed jingħata rifabutin. Meta rifabutin jinbeda fil-hin tat-tieni injezzjoni tal-bidu jew aktar tard, l-iskeda ta' dożaġġ rakkomandata hija 600 mg, kull xahar, waqt li jkun qed jingħata rifabutin. Wara li jitwaqqaf rifabutin, l-iskeda ta' dożaġġ ta' cabotegravir rakkomandata hija 600 mg kull xahrejn.
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl estradiol (EE) u Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	Cabotegravir ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel sa punt klinikament rilevanti. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali meta jingħataw flimkien ma' Apretude.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir dwar il-karatteristiċi ta' rilaxx fit-tul ta' l-injezzjoni b'cabotegravir. Jekk mara qed tippjana tqala, għandhom jiġu diskussi l-benefiċċji u r-riskji li tinbeda/jitkomplu PrEP b'Apretude (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' cabotegravir f'nisa tqal. L-effett ta' cabotegravir fuq it-tqala mhux magħruf

Cabotegravir ma kienx teratoġeniku meta studjat f'firien u fniek tqal iżda esponimenti oġġla mid-doża terapewtika wrew tossiċità riproduttiva fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza għat-tqala umana mhix magħrufa.

L-injezzjoni Apretude mhix rakkomandata waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju mistenni ma jiġġustifikax ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Cabotegravir ġie misjub f'ċirkolazzjoni sistemika sa 12-il xahar jew aktar wara injezzjoni, għalhekk, għandha tingħata konsiderazzjoni għall-potenzjal ta' esponiment tal-fetu waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

Huwa mistenni li cabotegravir inixxi fil-halib uman abbażi ta' *data* fl-annimali, għalkemm dan ma ġiex ikkonfermat fil-bnedmin. Cabotegravir jista' jkun preżenti fil-halib uman sa 12-il xahar jew aktar wara l-aħħar injezzjoni ta' cabotegravir.

Huwa rakkomandat li n-nisa jreddgħu biss jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għat-tarbija.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' cabotegravir fuq il-fertilità umana maskili jew femminili. Studji fuq l-annimali ma jindikaw l-ebda effett ta' cabotegravir fuq il-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Individwi għandhom jiġu infurmati li sturdament, nġhas u għeja ġew irrappurtati waqt kura b'injezzjoni ta' Apretude. L-istatus kliniku tal-individwu u l-profil tar-reazzjonijiet avversi tal-injezzjoni ta' Apretude fuq il-kapaċità tal-individwu li jsuq jew iħaddem makkinarju għandhom jiġu kkunsidrati.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati ta' spiss f'HPTN 083 kienu: Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni (82%), uġiġħ ta' ras (17%) u dijarea (14%).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati ta' spiss f'HPTN 084 kienu: Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni (38%), uġiġħ ta' ras (23%) u żieda fit-transaminase (19%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi għal cabotegravir ġew identifikati mill-istudji kliniċi ta' Fażi III; HPTN 083 u HPTN 084; u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'HPTN 083, il-hin medjan fuq prodott ta' studju blinded kien ta' 65 ġimġha u jumejn (jum sa 156 ġimġha u ġurnata), b'esponiment totali b'cabotegravir ta' 3270 sena persuna. F'HPTN 084, il-hin medjan fuq prodott ta' studju blinded kien ta' 64 ġimġha u ġurnata (jum sa 153 ġimġha u ġurnata), b'esponiment totali fuq cabotegravir ta' 1920 sena persuna.

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa għall-inqas possibbilment relatati ma' cabotegravir f'adulti u adolexxenti huma elenkati f'Tabella 4 skont il-klassi tas-sistema tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna (1/10), komuni (1/100 sa < 1/10), mhux komuni (1/1 000 sa < 1/100), rari (1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000).

Tabella 4 Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi¹

MedDRA Klassi tas-Sistema tal-Organ (SOC)	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi
---	--------------------------	-----------------------

Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva* ⁶
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ħolm mhux normali Insomnia Dipressjoni Ansjeta'
	Mhux komuni	Attentat ta' suwiċidju ⁶ ; Ħsibijiet ta' suwiċidju ⁶ (partikolarment f'individwi b'mard psikjatriku pre-eżistenti)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Sturdament
	Mhux komuni	Ħedla ta' nġhas Reazzjonijiet vasovagali (b'reazzjoni għal injezzjonijiet)
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni	Nawsja Uġiġħ addominali ² Gass fl-istonku Rimettar
Disturbi tal-fwied u tal-marrara	Mhux komuni	Epatotossicità
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti taħt il-ġilda	Komuni	Raxx ³
	Mhux komuni	Urtikarja* ⁶ Anġjoedima* ⁶
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Majalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ħafna	Deni ⁵ Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ⁴ (uġiġħ u sensitività, nodulu, ebusija)
	Komuni	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ⁴ (nefha, tbengil, eritema, shana, ħakk, anestesia) Gheja Telqa
	Mhux komuni	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ⁴ (ematoma, tibdil fil-kulur, axxess)
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fit-transaminase
	Mhux komuni	Żieda fil-piż Żieda fil-bilirubin fid-demm

¹ Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi identifikati hija bbażata fuq l-okkorrenzi kollha rappurtati tar-reazzjonijiet avversi u mhumiex limitati għal dawk meqjusa għall-inqas possibbilment relatati mill-investigatur.

² Uġiġħ addominali jinkludi t-termini preferuti MedDRA miġbura li ġejjin: uġiġħ addominali ta' fuq u uġiġħ addominali.

³Raxx jinkludi t-termini preferuti MedDRA raggruppati li ġejjin: raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulo-papular, raxx morbilliform, raxx papulari, raxx bil-ħakk.

⁴ISRs elenkati fit-tabella dehru f'2 parteċipanti jew aktar.

⁵Deni jinkludi t-termini preferuti MedDRA miġbura li ġejjin: deni u thoss is-shana. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi tad-deni kienu rappurtati fi żmien ġimgha mill-injezzjonijiet.

⁶Din ir-reazzjoni avversa giet identifikata permezz ta' rappurtar ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-kategorija tal-frekwenza hija bbażata fuq individwi esposti għal cabotegravir fi studji kliniċi *randomised*.

*Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni (ISRs)

F'HTPTN 083, 2% tal-parteciċpanti waqqfu l-cabotegravir minhabba l-ISRs. Minn 20286 injezzjoni, ġew irrappurtati 8900 ISR. Total ta' 2117 parteciċpant irċewew mill-inqas injezzjoni waħda. Mill-1740 (82%) parteciċpant li esperjenzaw mill-inqas ISR wiehed, is-severità massima tal-ISRs irrappurtati kienet hafifa (Grad 1, 34% tal-parteciċpanti), moderata (Grad 2, 46% tal-parteciċpanti) jew severa (Grad 3, 3% tal-parteciċpanti). It-tul medjan tar-reazzjonijiet avversi globali tal-ISR kien ta' 4 ijiem. Il-proporzjon ta' parteciċpanti li jirrappurtaw ISRs f'kull żjara u s-severità tal-ISRs naqsu maż-żmien.

F'HTPTN 084, l-ebda parteciċpanti ma' waqqfu l-cabotegravir minhabba ISRs. Minn 13068 injezzjoni, ġew irrappurtati 1171 ISR. Total ta' 1519 parteciċpant irċewew mill-inqas injezzjoni waħda. Mill-578 (38%) parteciċpant li esperjenzaw mill-inqas ISR wiehed, is-severità massima tal-ISRs irrappurtati kienet hafifa (Grad 1, 25% tal-parteciċpanti), moderata (Grad 2, 13% tal-parteciċpanti) jew severa (Grad 3, < 1% tal-parteciċpanti). It-tul medjan tar-reazzjonijiet avversi globali tal-ISR kien ta' 8 ijiem. Il-proporzjon ta' parteciċpanti li jirrappurtaw ISRs f'kull żjara u s-severità tal-ISRs ġeneralment naqsu maż-żmien.

Żieda fil-piż

Fil-ġimgha 41 u l-ġimgha 97 f'HTPTN 083, il-parteciċpanti li rċewew cabotegravir kisbu żieda medjana ta' 1.2 kg (Medda Interkwartili [IQR] -1.0, 3.5; n=1623) u 2.1 kg (IQR; -0.9, 5.9 n=601) fil-piż mil-linja bażi, rispettivament; dawk fil-grupp ta' tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) kisbu żieda medjana ta' 0.0 kg (IQR -2.1, 2.4, n=1611) u 1.0 kg (IQR; -1.9, 4.0 n=598) fil-piż mil-linja bażi, rispettivament.

Fil-Ġimgha 41 u l-Ġimgha 97 f'HTPTN 084, il-parteciċpanti li rċewew cabotegravir kisbu żieda medjana ta' 2.0 kg (IQR 0.0, 5.0; n=1151) u 4.0 kg (IQR; 0.0, 8.0, n=216) fil-piż mil-linja bażi, rispettivament; dawk fil-grupp ta' tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) kisbu żieda medjana ta' 1.0 kg (IQR -1.0, 4.0, n=1131) u 3.0 kg (IQR; -1.0, 6.0 n=218) fil-piż mil-linja bażi, rispettivament.

Bidliet fir-riżultati tal-laboratorju

Kemm f'HTPTN 083 u f'HTPTN 084, proporzjon simili ta' parteciċpanti fil-gruppi ta' cabotegravir u TDF/FTC kienu osservati li kellhom livelli elevati ta' transaminases epatiċi (ALT/AST) u żidiet massimi wara l-linja bażi kienu l-aktar Gradi 1 u 2. F'HTPTN 083, in-numru ta' parteciċpanti fil-gruppi ta' cabotegravir vs TDF/FTC li esperjenzaw livelli massimi ta' Grad 3 jew 4 ta' ALT wara l-linja bażi kien 40 (2%) vs 44 (2%) u livelli ta' Grad 3 jew 4 AST kienu 68 (3%) vs 79 (3%), rispettivament. F'HTPTN 084, in-numru ta' parteciċpanti fil-gruppi ta' cabotegravir vs TDF/FTC li esperjenzaw livelli massimi ta' Grad 3 jew 4 ta' ALT wara l-linja bażi kien 12 (< 1%) vs 18 (1%) u Gradi 3 u 4 livelli AST kienu 15 (< 1%) vs 14 (< 1%), rispettivament.

Ftit parteciċpanti kemm fil-gruppi ta' cabotegravir kif ukoll ta' TDF/FTC kellhom reazzjonijiet avversi ta' AST jew ALT miżjuda li rriżultaw fit-twaqqif tal-prodott ta' studju. F'HTPTN 083, in-numru ta' parteciċpanti fil-gruppi cabotegravir vs TDF/FTC li ma komplewx minhabba żieda fl-ALT kien: 29 (1%) vs 31 (1%) u minhabba żieda fl-AST kienu 7 (< 1%) vs 8 (< 1%), rispettivament. F'HTPTN 084, in-numru ta' parteciċpanti fil-gruppi cabotegravir vs TDF/FTC li ma komplewx minhabba żieda fl-ALT kienu 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) u ma kien hemm l-ebda waqfien minhabba żieda fl-AST.

Adolexxenti

Fuq il-baži ta' *data* minn żewġ provi kliniċi multiċentriċi open-label f'64 adolexxenti f'riskju li mhux infettati bl-HIV (taħt 18-il sena u jiżnu ≥ 35 kg waqt l-iskrizzjoni) li kienu qed jirċievu cabotegravir, ma ġew identifikati l-ebda sinjali ġodda dwar sigurtà fl-adolexxenti meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà stabbilit f'adulti li kienu qed jirċievu cabotegravir għall-HIV-1 PrEP fi studji HTPTN 083 u HTPTN 084.

Ibbażat fuq *data* mill-analiżi tal-Gimgha 16 tal-istudju MOCHA fi 23 adolexxenti infettati bl-HIV (ta' mill-inqas 12-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg) li kienu qed jirċievu terapija kombinata anti-retrovirali fl-isfond, ma ġie identifikat ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà fl-adolexxenti biż-żieda ta' cabotegravir orali segwit permezz ta' cabotegravir injettat (n=8) meta mqabbel mal-profil ta' sigurtà stabbilit ma' cabotegravir fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V*.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Apretude. Jekk isseħħ doża eċċessiva, l-individwu għandu jiġi ttrattat b'appoġġ xieraq b'monitoraġġ kif meħtieġ.

Cabotegravir huwa magħruf li jehel hafna mal-proteini fil-plażma; għalhekk, id-dijalisi x'aktarx li ma tkunx ta' għajjnuna fit-tneħħija tal-prodott mediċinali mill-ġisem. Il-ġestjoni ta' doża eċċessiva b'injezzjoni ta' Apretude għandha tqis l-esponiment fit-tul għall-prodott mediċinali wara l-injezzjoni (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, inibitur tal-integrasi, Kodiċi ATC: J05AJ04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cabotegravir jinibixxi l-integrasi tal-HIV billi jorbot mas-sit attiv tal-integrasi u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-linja tal-integrazzjoni tal-aċidu deossiribonukleiku retrovirali (Deoxyribonucleic acid - DNA) li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali f'kulturi ċellulari

Cabotegravir wera attività antivirali kontra razez tal-laboratorju ta' HIV-1 selvaġġ b'konċentrazzjoni medja ta' cabotegravir meħtieġa biex titnaqqas ir-replikazzjoni virali b'valuri ta' 50 fil-mija (EC₅₀) ta' 0.22 nM f'ċelloli mononukleari tad-demem periferali (PBMCs), 0.74 nM f'ċelluli 293T u 0.57 nM f'ċelluli MT-4. Cabotegravir wera attività antivirali fil-kultura taċ-ċelluli kontra panel ta' 24 iżolat kliniku tal-HIV-1 (tlieta f'kull grupp ta' M clades A, B, C, D, E, F, u G, u 3 fil-grupp O) b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 0.02 nM għal 1.06 nM għall-HIV-1. Il-valuri ta' Cabotegravir EC₅₀ kontra tliet iżolati kliniċi tal-HIV-2 varjaw minn 0.10 nM sa 0.14 nM.

Attività antivirali flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-ebda prodott mediċinali b'attività inerenti kontra l-HIV ma kien antagonistiku għall-attività antiretrovirali ta' cabotegravir (valutazzjonijiet *in vitro* saru flimkien ma' rilpivirine, lamivudine, tenofovir u emtricitabine).

Reżistenza in vitro

Iżolament minn HIV-1 tat-tip selvaġġ u attività kontra razez reżistenti: Viruses b'żieda ta' > 10 darbiet fil-cabotegravir EC₅₀ ma ġewx osservati matul il-passaġġ ta' 112-il jum tar-razza IIIB. Il-mutazzjonijiet tal-integrase (IN) li ġejjin ħarġu wara li ġie mghoddi l-HIV-1 selvaġġ (b'polimorfiżmu T124A) fil-preżenza ta' cabotegravir: Q146L (medda ta' drabi ta' titwil 1.3-4.6), S153Y (medda ta' drabi ta' titwil 2.8-8.4), u I162M (bidla ta' titwil = 2.8). Kif innutat hawn fuq, l-iskoperta ta' T124A hija għażla ta' varjant minoritarju pre-eżistenti li m'għandux suxxettibilità differenzjali għal cabotegravir. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi fir-reġjun integrase ma ġiet magħżula meta HIV-1 NL-432 tat-tip selvaġġ għadda fil-preżenza ta' 6.4 nM ta' cabotegravir sa Jum 56.

Fost il-mutanti multipli, l-oghla bidla tat-tinja kienet osservata b'mutanti li fihom Q148K jew Q148R. E138K/Q148H irriżulta fi tnaqqis ta' 0.92 darbiet fis-suxxettibilità għal cabotegravir iżda E138K/Q148R irriżulta fi tnaqqis ta' 12-il darba fis-suxxettibilità u E138K/Q148K irriżulta fi tnaqqis ta' 81 darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir. G140C/Q148R u G140S/Q148R irriżultaw fi tnaqqis ta' 22 u 12-il darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir, rispettivament. Filwaqt li N155H ma biddilx is-suxxettibilità għal cabotegravir, N155H/Q148R irriżulta fi tnaqqis ta' 61 darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir. Mutanti multipli ohra, li rriżultaw f'FC bejn 5 u 10, huma: T66K/L74M (FC=6.3), G140S/Q148K (FC=5.6), G140S/Q148H (FC=6.1) u E92Q/N155H (FC=5.3).

Reżistenza in vivo

HPTN 083

Fl-analiżi primarja tal-istudju HPTN 083, kien hemm 13-il infezzjoni inċidentali fil-fergħa ta' cabotegravir u 39 infezzjoni inċidentali fuq il-fergħa ta' tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC). Fil-fergħa ta' cabotegravir, sehhew 5 infezzjonijiet inċidentali meta rċewew injezzjonijiet ta' cabotegravir PrEP, li minnhom 4 parteċipanti rċewew injezzjonijiet fil-ħin u parteċipant 1 kellu injezzjoni wahda barra mill-iskeda. Hames infezzjonijiet inċidentali sehhew ≥ 6 xhur wara l-aħħar doża ta' cabotegravir PrEP. Tlett infezzjonijiet inċidentali sehhew matul il-perjodu orali *lead-in*.

Il-ġenotipar u l-fenotipar tal-HIV ġew ippruvati fl-ewwel żjara fejn it-tagħbija virali tal-HIV kienet > 500 kopja/mL. Mit-13-il infezzjoni inċidentali fil-fergħa ta' cabotegravir, 4 parteċipanti kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI. Fil-fergħa TDF/FTC, l-4 parteċipanti b'reżistenza NRTI (inklużi 3 li kellhom reżistenza multi-klassi) inkludew 3 b'M184V/I u wiehed b'K65R.

L-ebda wiehed mill-5 parteċipanti li kienu infettati wara interruzzjoni fit-tul mill-amministrazzjoni ta' cabotegravir ma kellu mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI. La ġenotip u lanqas fenotip ma setgħu jiġu ġġenerati għal wiehed mill-5 parteċipanti, b'770 kopja/mL HIV-1 RNA biss. Il-fenotip Integrase ma setax jiġi ġġenerat għal wiehed mill-4 parteċipanti li fadal. It-3 parteċipanti li fadal żammew is-suxxettibilità għall-INSTIs kollha.

Tliet parteċipanti ġew infettati matul il-fażi orali ta' *lead-in*, qabel ma rċewew injezzjonijiet ta' cabotegravir. Parteċipant wiehed b'livelli ta' cabotegravir fil-plażma li ma setgħux jiġu osservati ma kellu l-ebda mutazzjoni ta' reżistenza INSTI u kien suxxettibbli għall-INSTIs kollha. Żewġ parteċipanti b'konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma li setgħu jiġu osservati kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI. L-ewwel parteċipant kellu mutazzjonijiet reżistenti għall-INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R u E157Q. Il-fenotip Integrase ma setax jiġi ġġenerat. It-tieni parteċipant kellu mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI E138A u Q148R. Dan il-virus kien reżistenti għal cabotegravir (bidla ta' titwil = 5.92) iżda suxxettibbli għal dolutegravir (bidla ta' titwil = 1.69).

Hames parteċipanti kisbu l-HIV-1, minkejja injezzjonijiet ta' cabotegravir fil-ħin għal 4 parteċipanti u injezzjoni wahda barra mill-iskeda għal parteċipant wiehed. Żewġ parteċipanti kellhom tagħbijiet virali baxxi wisq biex jiġu analizzati. It-tielet parteċipant ma kellu l-ebda mutazzjoni ta' reżistenza INSTI fl-ewwel żjara viremika (Ġimgħa 17) iżda kellu R263K f'112 u 117 jum wara. Filwaqt li l-fenotip ma setax jiġi ddeterminat 112-il jum wara, il-fenotip jum 117 wera li dan il-virus huwa suxxettibbli kemm għal cabotegravir (bidla darbiet = 2.32) kif ukoll dolutegravir (bidla darbiet = 2.29). Ir-raba' parteċipant kellu mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI G140A u Q148R. Il-fenotip wera

reżistenza għal cabotegravir (bidla ta' darbiet =13) iżda suxxettibilità għal dolutegravir (bidla ta' darbiet =2.09). Il-hames parteċipant ma kellux mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI

Minbarra t-13-il infezzjoni inċidentali, parteċipant ieħor kien infettat bl-HIV-1 waqt l-iskrizzjoni u ma kellu l-ebda mutazzjoni ta' reżistenza INSTI dak iż-żmien, madankollu, 60 jum wara, instabu mutazzjoni ta' reżistenza INSTI E138K u Q148K. Fenotip ma setax jiġi ġġenerat.

Wara l-analiżi primarja, sar ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż biex jikkarakterizza aħjar iż-żmien tal-infezzjonijiet bl-HIV. Bħala riżultat, wahda mit-13-il infezzjoni inċidentali f'parteċipant li rċieva injezzjonijiet ta' cabotegravir fil-hin kienet determinata li kienet infezzjoni prevalenti.

HPTN 084

Fl-analiżi primarja tal-istudju HPTN 084, kien hemm 4 infezzjonijiet inċidentali fuq il-fergħa cabotegravir u 36 infezzjoni inċidentali fuq il-fergħa TDF/FTC.

Fil-fergħa cabotegravir, sehhew 2 infezzjonijiet inċidentali waqt li kienu qed jirċievu injezzjonijiet; f'parteċipant wiehed 3 injezzjonijiet ta' cabotegravir ingħataw tard u t-tnejn li huma ma kinux aderenti għal cabotegravir orali.

Żewġ infezzjonijiet inċidentali sehhew wara l-aħħar doża ta' cabotegravir orali; iż-żewġ parteċipanti ma kinux aderenti għal cabotegravir orali. L-ewwel żjara pożittiva għall-HIV sehhiet madwar 11-il ġimgħa wara r-reġistrazzjoni għal parteċipant wiehed u 57 ġimgħa wara r-reġistrazzjoni għall-ieħor.

Il-ġenotipar tal-HIV ġie ppruvat fl-ewwel żjara fejn it-tagħbija virali tal-HIV kienet > 500 c/mL (l-ewwel żjara viremika). Ir-riżultati tal-ġenotipar tal-HIV kienu disponibbli għal 3 mill-4 parteċipanti tal-fergħa ta' cabotegravir. L-ebda mutazzjonijiet kbar tar-reżistenza INSTI ma nstabu.

Ir-riżultati tal-ġenotipar tal-HIV kienu disponibbli għal 33 mis-36 infezzjoni inċidentali fil-grupp TDF/FTC. Parteċipant wiehed kellu mutazzjoni NRTI maġġuri (M184V); dan il-partiċipant kellu wkoll reżistenza NNRTI bil-mutazzjoni K103N. Disa' parteċipanti oħra kellhom reżistenza NNRTI (7 kellhom K103N, waħedhom jew b'E138A jew P225H; 1 kellu K101E wahdu; 1 kellu E138K wahdu).

Wara l-analiżi primarja, sar ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż biex jikkarakterizza aħjar iż-żmien tal-infezzjonijiet bl-HIV-1. B'riżultat ta' dan, 1 mill-4 infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 f'parteċipanti li kienu qed jirċievu cabotegravir ġiet determinata li hija infezzjoni prevalenti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' cabotegravir għal PrEP ġiet evalwata f'zewġ studji kkontrollati *randomised* (1:1), double blind, f'diversi siti, b'zewġ fergħat. L-effikaċja ta' cabotegravir tqabblat ma' tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) orali ta' kuljum.

Parteċipanti *randomised* biex jirċievu cabotegravir bdew dożaġġ orali *lead-in* b'pillola wahda ta' cabotegravir ta' 30 mg u placebo kuljum, sa 5 ġimgħat, segwita b'injezzjoni intramuskolari ta' cabotegravir (IM) (injezzjoni wahda ta' 600 mg, fix-xahar 1, 2 u kull xahrejn wara u pillola placebo kuljum. Parteċipanti *randomised* biex jirċievu TDF/FTC bdew TDF orali 300 mg/FTC 200 mg u placebo sa 5 ġimgħat, segwiti minn TDF orali 300 mg/FTC 200 mg kuljum u injezzjoni ta' placebo (IM) (3 mL, 20% emulsjoni ta' lipidi injettabbli fix-xhur 1, 2 u kull xahrejn wara).

HPTN 083

F'HPTN 083, studju ta' non-inferjorità, 4566 raġel cisgeneru u mara transgeneru li jkollhom sess mal-irġiel, ġew *randomised* 1:1 u rċewew jew cabotegravir (n=2281) jew TDF/FTC (n=2285) bħala prodotti mediċinali ta' studju blinded sa Ġimgħa 153.

Fil-linja bażi, l-età medjana tal-partiċipanti kienet 26 sena, 12% kienu nisa transgeneri, 72% kienu mhux bojod, 67% kellhom < 30 sena u < 1% kellhom aktar minn 60 sena.

L-endpoint primarju kien ir-rata ta' infezzjonijiet inċidentali bl-HIV fost il-partecipanti *randomised* għal cabotegravir orali injezzjonijiet ta' cabotegravir meta mqabbla ma' TDF/FTC orali (ikkoreġut għal waqfien kmieni). L-analiżi primarja wriet is-superjorità ta' cabotegravir meta mqabbel ma' TDF/FTC bi tnaqqis ta' 66% fir-riskju li tinkiseb infezzjoni inċidentali bl-HIV, proporzjon tal-periklu (95% CI) 0.34 (0.18, 0.62); testijiet ulterjuri wrew li wahda mill-infezzjonijiet fuq cabotegravir kienet prevalenti u mbagħad wasslet għal tnaqqis ta' 69% fir-riskju ta' infezzjoni inċidentali relattiva għal TDF/FTC (ara Tabella 5).

Tabella 5 Endpoint Primarju tal-Effikaċja: Tqabbil tar-Rati ta' Infezzjonijiet Inċidenti tal-HIV matul il-Fażi Randomised f'HPTN 083 (mITT, ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż)

	Cabotegravir (N=2278)	TDF/FTC (N=2281)	P-Valur ta' Superjorità
Snin persuna	3211	3193	
Infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 (rata ta' inċidenza għal kull 100 persuna sena)	12 ¹ (0.37)	39 (1.22)	
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.31 (0.16, 0.58)		p=0.0003

¹Wara l-analiżi primarja, sar ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż biex jikkarakterizza aħjar iż-żmien tal-infezzjonijiet bl-HIV. Bħala riżultat, wahda mit-13-il infezzjoni inċidentali fuq cabotegravir kienet determinata li kienet infezzjoni prevalenti. Il-proporzjon tal-periklu oriġinali (95% CI) mill-analiżi primarja huwa 0.34 (0.18, 0.62).

Is-sejbiet mill-analiżi tas-sottogruppi kollha kienu konsistenti mal-effett protettiv ġenerali, b'rata aktar baxxa ta' infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 osservati għal partecipanti *randomised* għall-grupp ta' cabotegravir meta mqabbla ma' partecipanti *randomised* għall-grupp TDF/FTC (ara Tabella 6).

Tabella 6 Rata ta' infezzjoni inċidentali bl-HIV-1 skont is-sottogrupp f'HPTN 083 (mITT, ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż)

Sottogrupp	Cabotegravir inċidenza għal kull 100 persuna sena	Cabotegravir vir persuna snin	TDF/FTC inċidenza għal kull 100 persuna sena	TDF/FTC persuna snin)	HR (95% CI)
Eta'					
< 30 sena	0.47	2110	1.66	1987	0.29 (0.15, 0.59)
≥ 30 sena	0.18	1101	0.50	1206	0.39 (0.08, 1.84)
Sess					
MSM	0.35	2836	1.14	2803	0.32 (0.16, 0.64)
TGW	0.54	371	1.80	389	0.34 (0.08, 1.56)
Razza (US)					
Sewda	0.58	691	2.28	703	0.26 (0.09, 0.76)
Mhux sewda	0.00	836	0.50	801	0.11 (0.00, 2.80)
Reġjun					
US	0.26	1528	1.33	1504	0.21 (0.07, 0.60)
Amerika Latina	0.49	1020	1.09	1011	0.47 (0.17, 1.35)
Asja	0.35	570	1.03	581	0.39 (0.08, 1.82)
Afrika	1.08	93	2.07	97	0.63 (0.06, 6.50)

MSM = irġiel cisgender li jkollhom sess ma' rġiel

TGW = Nisa transgender li jkollhom sess ma' rġiel

HPTN 084

F'HPTN 084, studju ta' superjorità, 3224 mara cisgender ġew *randomised* 1:1 u rċevew jew cabotegravir (n=1614) jew TDF/FTC (n=1610) bħala prodott mediċinali ta' studju blinded sa Ġimgha 153.

Fil-linja bażi, l-età medjana tal-parteciċpanti kienet ta' 25 sena, > 99% kienu mhux bojod, > 99% kienu nisa cisgender u 49% kellhom < 25 sena, b'età massima ta' 45 sena.

L-endpoint primarju kien ir-rata ta' infezzjonijiet inċidentali bl-HIV fost il-parteciċpanti *randomised* għal cabotegravir orali u injezzjonijiet ta' cabotegravir meta mqabbla ma' TDF/FTC orali (ikkoreġuti għal waqfien kmieni). L-analiżi primarja wriet is-superjorità ($p < 0.0001$) ta' cabotegravir meta mqabbel ma' TDF/FTC bi tnaqqis ta' 88% fir-riskju li jinkiseb proporzjon ta' periklu ta' infezzjoni inċidentali HIV-1 (95% CI) 0.12 (0.05, 0.31); testijiet ulterjuri wrew li wahda mill-infezzjonijiet fuq cabotegravir kienet prevalenti imbagħad wassal għal tnaqqis ta' 90% fir-riskju ta' infezzjoni inċidentali bl-HIV-1 relattiv għal TDF/FTC (ara Tabella 7).

Tabella 7 Endpoint Primarju tal-Effikaċja f'HPTN 084: Tqabbil tar-Rati ta' Infezzjonijiet Inċidenti tal-HIV matul il-Fażi Randomised (mITT, ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż)

	Cabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	P-Valur ta' Superjorità
Snin persuna	1960	1946	
Infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 (rata ta' inċidenza għal kull 100 persuna sena)	3 ¹ (0.15)	36 (1.85)	
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.10 (0.04, 0.27)		$p < 0.0001$

¹Wara l-analiżi primarja, sar ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż biex jikkaratterizza aħjar iż-żmien tal-infezzjonijiet bl-HIV-1. B'riżultat ta' dan, 1 mill-4 infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 fparteciċpanti li kienu qed jirċievu cabotegravir ġiet determinata li hija infezzjoni prevalenti. Il-proporzjon tal-periklu oriġinali kkoreġut għal waqfien kmieni (95% CI) mill-analiżi primarja huwa 0.12 (0.05, 0.31).

Is-sejbiet minn analiżi ippjanati ta' sottogruppi kienu konsistenti mal-effett protettiv ġenerali, b'rata aktar baxxa ta' infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 osservata għal parteciċpanti *randomised* għall-grupp ta' cabotegravir meta mqabbla ma' parteciċpanti *randomised* għall-grupp TDF/FTC (ara Tabella 8).

Tabella 8 Rata ta' infezzjoni inċidentali bl-HIV-1 skont is-sottogrupp f'HPTN 084 (mITT, ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż)

Sottogrupp	Cabotegravir inċidenza għal kull 100 persuna sena	Cabotegravir vir persuna snin	TDF/FTC inċidenza għal kull 100 persuna sena	TDF/FTC C persuna snin	HR (95% CI)
Eta'					
< 25 sena	0.23	868	2.34	853	0.12 (0.03, 0.46)
≥ 25 sena	0.09	1093	1.46	1093	0.09 (0.02, 0.49)
BMI					
< 30	0.22	1385	1.88	1435	0.12 (0.04, 0.38)
≥ 30	0.00	575	1.76	511	0.04 (0.00, 0.93)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'injezzjonijiet Apretude fi tfal ta' età inqas min 12 il-sena, għal prevenzjoni ta' infezzjoni b'HIV-1.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' cabotegravir hija simili bejn suġġetti b'saħħithom u daww infettati bl-HIV. Il-varjabilità farmakokinetika ta' carbotegravir hija moderata għal għolja. F'suġġetti infettati bl-HIV li qed jipparteċipaw fi studji ta' Fażi III, il-% CVb bejn is-suġġetti għal C_{tau} varjaw minn 39 sa 48%. Għet osservata varjabilità oghla bejn is-suġġetti li tvarja minn 65 sa 76% bl-ghoti ta' doża waħda ta' injezzjoni ta' cabotegravir li taħdem fit-tul.

Tabella 9 Parametri farmakokinetiċi wara cabotegravir oralment darba kuljum, u fil-bidu u kontinwazzjoni ta' injezzjonijiet ġol-muskoli kull xahrejn f'adulti

Fażi ta' Dożaġġ	Reġimen tad-Doża	Medja Ġeometrika (5, 95 Perċentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)
Lead-in orali ³ (Mhux obbligatorju)	30 mg darba kuljum	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
Injezzjoni inizjali ⁴	600 mg IM □ Doża Inizjali	1591 (714, 3245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
Injezzjoni ta' kull xahrejn ⁵	600 mg IM Kull xahrejn	3764 (2431, 5857)	4.0 (2.3, 6.8)	1.6 (0.8, 3.0)

¹ Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq stimi individwali post hoc minn mudelli PK tal-popolazzjoni għal suġġetti fi studji ta' trattament ta' Fażi III.

² tau huwa intervall tad-dożaġġ: 24 siegħa għal amministrazzjoni orali; Xahar għall-injezzjoni inizjali u xahrejn għal kull xahrejn għal injezzjonijiet IM ta' suspensjoni injettabbli b'rilaxx estiż.

³ Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi *lead-in* orali jirrappreżentaw stat fiss.

⁴ Il-valuri C_{max} tal-injezzjoni inizjali primarjament jirriflettu d-doża orali minhabba li l-injezzjoni inizjali ngħatat fl-istess jum tal-aħħar doża orali; madankollu, il-valuri AUC_(0-tau) u C_{tau} jirriflettu l-injezzjoni inizjali. Meta ingħata mingħajr *lead-in* orali lil reċipjenti infettati bl-HIV (n = 110), il-medja ġeometrika osservata ta' cabotegravir (il-5, il-95 perċentil) C_{max} (gimgha wara l-injezzjoni inizjali) kienet 1.89 mcg/mL (0.438, 5.69) u C_{tau} kien 1.43 mcg/mL (0.403, 3.90).

⁵ Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi jirrappreżentaw stat fiss.

Assorbiment

L-injezzjoni ta' Cabotegravir turi farmakokinetiċi ta' assorbiment limitat minhabba li cabotegravir jiġi assorbit bil-mod fiċ-ċirkolazzjoni sistemika mill-muskolu gluteali li jirriżulta f'konċentrazzjonijiet sostnuti fil-plażma. Wara doża waħda ta' 600 mg ġol-muskoli, il-konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma jistgħu jiġu osservati fl-ewwel jum b'konċentrazzjonijiet medjani ta' cabotegravir f4 sigħat wara doża ta' 0.290 µg/mL, li hija oghla minn PA-IC90 in-vitro ta' 0.166 µg/mL, u tilhaq konċentrazzjoni massima fil-plażma b'T_{max} medjan ta' 7 ijiem. Il-konċentrazzjonijiet fil-mira jinkisbu wara l-injezzjoni intramuskolari inizjali (IM) (ara Tabella 9). Cabotegravir instab fil-plażma sa 52 gimgha jew aktar wara l-ghoti ta' injezzjoni waħda.

Distribuzzjoni

Cabotegravir jeħel hafna (bejn wieħed u ieħor > 99%) mal-proteini tal-plażma umana, abbażi ta' *data in vitro*. Wara l-ghoti ta' pilloli orali, il-volum ta' distribuzzjoni orali apparenti medju (V_z/F) fil-plażma kien 12.3 L. Fil-bnedmin, l-istima tal-plażma cabotegravir V_c/F kienet 5.27 L u V_p/F kienet 2.43 L. Dawn l-istimi tal-volum, flimkien mal-assunzjoni ta' F għoli, jissuġġerixxu xi distribuzzjoni ta' cabotegravir għall-ispazju extracellulari.

Cabotegravir huwa preżenti fl-apparat ġenitali femminili u maskili, wara injezzjoni waħda IM ta' 600 mg, kif osservat fi studju f'parteċipanti b'saħħithom (n=15). Konċentrazzjonijiet medjani ta' cabotegravir f'Jum 3 (l-ewwel kampjun PK tat-tessut) kienu 0.49 µg/mL fit-tessut ċervikali, 0.29 µg/mL fil-fluwidu ċervikovaġinali, 0.37 µg/mL fit-tessut vaġinali, 0.32 µg/mL fit-tessut tar-rektum, u 0.69 µg/mL fil-fluwidu tar-rektum, li huma l fuq mill-PA-IC90 *in vitro*.

In vitro, cabotegravir ma kienx substrat ta' polipeptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 jew trasportatur ta' katjoni organiku (OCT1).

Bijotrasformazzjoni

Cabotegravir huwa primarjament metabolizzat minn UGT1A1 b'komponent minuri UGT1A9. Cabotegravir huwa l-kompost li jiċċirkola b'mod predominanti fil-plażma, li jirrappreżenta > 90% tar-radju karbon totali fil-plażma. Wara amministrazzjoni orali fil-bnedmin, cabotegravir jiġi eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu; l-eliminazzjoni mill-kliwi ta' cabotegravir mhux mibdul hija baxxa (< 1% tad-doża). Sebgha u erbghin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa bhala cabotegravir mhux mibdul fl-ippurjar. Mhux magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex dovut għal prodott mediċinali mhux assorbit jew eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronide, li jista' jiġi degradat aktar biex jifforma l-kompost prinċipali fil-lumen tal-musrana. Cabotegravir kien osservat li kien preżenti fil-kampjuni tal-bili duwodenali. Il-metabolit glukuronide kien preżenti wkoll f'xi whud, iżda mhux kollha, mill-kampjuni tal-bili duwodenali. Sebgha u ghoxrin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa fl-awrina, primarjament bhala metabolit tal-glukuronide (75% tar-radjuattività tal-awrina, 20% tad-doża totali).

Cabotegravir mhuwiex inibitur klinikament rilevanti tal-enzimi u t-trasportaturi li ġejjin: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 u UGT2B17, P-gp, BCRP, Pompa tal-esportazzjoni tal-melħ tal-bili (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, trasportatur ta' estrużjoni ta' diversi mediċini u tossini (MATE) 1, MATE 2-K, proteina ta' reżistenza għal hafna mediċini (Multidrug Resistance Protein - MRP) 2 jew MRP4.

Eliminazzjoni

Il-half-life medja tal-fażi terminali apparenti ta' Cabotegravir hija limitata fir-rata ta' assorbiment u hija stmata li tkun 5.6 sa 11.5 ġimgħat wara doża waħda IM. Il-half-life apparenti hija sinifikament itwal meta mqabbla mal-orali għax tirrifletti l-eliminazzjoni mis-sit tal-injezzjoni fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Is-CL/F apparenti kien 0.151 L/h

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment ta' cabotegravir fil-plażma tiżdied fil-proporzjon jew fit inqasfil- proporzjon mad-doża wara injezzjoni IM waħda u ripetuta ta' doži li jvarjaw minn 100 sa 800 mg.

Polimorfiżmi

F'meta-analiżi ta' provi ta' parteċipanti b'saħħithom u oħrajn infettati bl-HIV, parteċipanti infettati bl-HIV b'ġenotipi UGT1A1 li ma jimmetabolizzawx cabotegravir sew kellhom zieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC, C_{max} u C_{tau} ta' cabotegravir fi stat fiss wara amministrazzjoni ta' injezzjoni fit-tul meta mqabbla ma' parteċipanti b'ġenotipi assoċjati ma' metaboliżmu normali permezz ta' UGT1A1. Dawn id-differenzi mhumex ikkunsidrati klinikament rilevanti. Ma hemm bżonn l-ebda aġġustament fid-doża f'individwi b'polimorfiżmi UGT1A1

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tas-sess fuq l-esponiment ta' cabotegravir. Barra minn hekk, l-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma ma ġew osservati fl-istudju HPTN 083 skont is-sess, inkluż f'irġiel cisġeneru u nisa transġeneru bl-użu ta' terapija tal-ormoni cross-sex. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża fuq il-baži tas-sess.

Razza

Analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ma wrew l-ebda effett klinikament relatat mar-razza fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-baži tar-razza.

Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI)

Analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tal-BMI fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-baži tal-BMI.

Adolexxenti

Analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ma wrew l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponiment bejn l-adolexxenti infettati bl-HIV-1 u l-partecipanti adulti infettati u mhux infettati bl-HIV-1 mill-programm ta' żvilupp ta' cabotegravir, għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal adolexxenti li jiżnu ≥ 35 kg.

Tabella 10 Parametri farmakokinetiċi mbassra wara cabotegravir orali darba kuljum, u doża tal-bidu u kontinwazzjoni ta' injezzjonijiet ġol-muskoli kull xahrejn f'Partecipanti adolexxenti ta' bejn 12 u anqas minn 18-il sena (≥ 35 kg)

Fażi ta' Dożaġġ	Reġimen tad-Doża	Medja Ġeometrika (5, 95 Perċentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/mL}$)
Lead-in orali ³ (Mhux obbligatorju)	30 mg darba kuljum	193 (106, 346)	14.4 (8.02, 25.5)	5.79 (2.48, 12.6)
Injezzjoni inizjali ⁴	600 mg IM □ Doża Inizjali	2123 (881, 4938)	11.2 (5.63, 21.5)	1.84 (0.64, 4.52)
Injezzjoni ta' kull xahrejn ⁵	600 mg IM Kull xahrejn	4871 (2827, 8232)	7.23 (3.76, 14.1)	2.01 (0.64, 4.73)

¹ Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq simulazzjonijiet tal-mudell PK tal-popolazzjoni f'popolazzjoni adolexxenti infettata virtwalment bl-HIV-1 li tiżen bejn 35-156 kg.

² tau huwa intervall tad-dożaġġ: 24 siegħa għal amministrazzjoni orali; Xahar għall-injezzjoni inizjali u xahrejn għal kull xahrejn għal injezzjonijiet IM ta' suspensjoni injettabbli b'rilaxx estiż.

³ Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi *lead-in* orali jirrappreżentaw stat fiss.

⁴ Il-valuri C_{max} tal-injezzjoni inizjali primarjament jirriflettu d-doża orali minhabba li l-injezzjoni inizjali ngħatat fl-istess jum tal-aħħar doża orali; madankollu, il-valuri AUC_(0-tau) u C_{tau} jirriflettu l-injezzjoni inizjali.

⁵ Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi jirrappreżentaw stat fiss.

Anzjani

Analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ta' cabotegravir ma wrew l-ebda effett klinikament relatat mal-eta' fuq l-esponiment għal cabotegravir. Id-*data* farmakokinetika għal cabotegravir f'suġġetti ta' > 65 sena hija limitata.

Indeboliment tal-kliwi

Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn suġġetti b'indeboliment renali sever (CrCL < 30 mL/min u mhux fuq id-dijalisi) u suġġetti b'saħħithom mqabbla magħhom. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal individwi b'indeboliment renali hafif għal sever (mhux fuq id-dijalisi). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi fuq id-dijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn suġġetti b'indeboliment tal-fwied moderat u suġġetti b'saħħithom mqabbla magħhom. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal individwi b'indeboliment hafif għal sever tal-fwied (Punteġġ Child-Pugh A jew B). L-effett ta' indeboliment tal-fwied sever (Punteġġ Child-Pugh C) fuq il-farmakokinetiċi ta' cabotegravir ma kienx studjat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinogeneżi u mutaġeneżi

Cabotegravir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku bl-użu ta' testijiet *in vitro* f'battery u ċelloli tal-mammiferi kkultivati, u analiżi *in vivo* tal-mikronukleu tal-gerriema. Cabotegravir ma kienx karċinogeneżi fi studji fit-tul fil-ġrieden u l-firien.

Studji ta' tossikoloġija riproduttiva

L-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili ma kien osservat fil-firien ikkurati b'cabotegravir f'dożi orali sa 1000 mg/kg/kuljum (> 20 darba l-esponiment fil-bnedmin fid-doża massima rakkomandata (MRHD) ta' 30 mg/ġurnata orali).

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali ma kien hemm l-ebda riżultat ta' żvilupp avvers wara l-ġhoti orali ta' cabotegravir lil fniek tqal sa doża tossika materna ta' 2,000 mg/kg/jum (0.66 darbiet l-esponiment fil-bnedmin bl-MRHD orali) jew lil firien tqal f'dożi sa 1000 mg/kg/jum (> 30 darba l-esponiment fil-bnedmin bl-MRHD orali). Fil-firien, tibdil fit-tkabbir tal-fetu (tnaqqis fil-piż tal-ġisem) kien osservat f'doża orali ta' 1,000 mg/kg/jum. Studji fuq firien tqal urew li cabotegravir jaqşam il-plaċenta u jista' jiġi misjub fit-tessut tal-fetu.

Fi studji ta' qabel u ta' wara t-twelid (pre- and post-natal - PPN) tal-firien, cabotegravir indotta b'mod riproduttibbli dewmien fil-bidu tat-twelid, u żieda fin-numru ta' mwielda mejta u mwiet tat-twelid b'doża orali ta' 1,000 mg/kg/jum (> 30 darba l-esponiment fil-bnedmin bl-MRHD orali). F'doża aktar baxxa ta' 5 mg/kg/kuljum (madwar 10 darbiet l-esponiment fil-bnedmin bl-MRHD orali) cabotegravir ma kienx assoċjat ma' dewmien tat-twelid jew mortalità tal-friegħ. Fi studji fuq il-fnien u l-firien ma kien hemm l-ebda effett fuq is-sopravivenza meta l-feti ġew imwielda b'ċesarja. Minhabba l-proporzjon ta' esponiment, ir-rilevanza għall-bnedmin mhix magħrufa.

Tossiċità ta' doża ripetuta

L-effett ta' kura fit-tul ta' kuljum b'dożi għoljin ta' cabotegravir ġie evalwat fi studji ta' tossiċità ta' dożi orali ripetuti fil-firien (26 ġimgħa) u fix-xadini (39 ġimgħa). Ma kienx hemm reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina f'firien u xadini mogħtija cabotegravir mill-ħalq f'dożi sa 1,000 mg/kg/jum jew 500 mg/kg/jum, rispettivament.

Fi studju ta' 14 jum u 28 jum dwar it-tossiċità fix-xadini, ġew osservati effetti gastro-intestinali (GI) (telf ta' piż tal-ġisem, emesi, ippurgar mahlul/ilma, u deidrazzjoni minn moderata għal severa) u kienu r-riżultat tal-ġhoti ta' prodott medicinali lokali (bil-ħalq) u mhux tossiċità sistemika.

Fi studju ta' 3 xhur fil-firien, meta cabotegravir ingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (SC) kull xahar (sa 100 mg/kg/doża); injezzjoni IM kull xahar (sa 75 mg/kg/doża) jew injezzjoni SC kull ġimgħa (100 mg/kg/doża), ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi nnutati u l-ebda tossiċità ġdida ta' organi fil-mira (f'esponimenti > 49 darba l-esponiment fil-bnedmin fil-MRHD ta' doża IM ta' 600 mg).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)
Polysorbate 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Żmien kemm iddum tajba is-suspensjoni fis-siringa

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għet murija għal sagħtejn f'25°C.

Ladarba s-suspensjoni tkun ingibdet fis-siringa, l-injezzjoni għandha tintuża kemm jista' jkun malajr, iżda tista' tinhażen sa sagħtejn. Jekk jinqabzu sagħtejn, il-prodott mediċinali, is-siringa u l-labra għandhom jintremew. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnha.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjett mhux miftuħ

Tiffriżax.

Suspensjoni f' siringa

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C (ara sezzjoni 6.3).

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni

Kunjett kannella ta' 3 mL tal-ħgieg tat-tip I, b'tapp tal-gomma tal-bromobutyl u overseal tal-aluminju griż b'għatu flip-cap tal-plastik oranġjo.

Daqs tal-pakketti ta' 1 kunjett jew 25 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Żomm il-kunjett sew u ħawwad bil-qawwa għal 10 sekondi sħaħ. Aqleb il-kunjett u ċċekkja s-suspensjoni mill-ġdid. Għandu jidher uniformi. Jekk is-suspensjoni mhix uniformi, erga' ħawwad il-kunjett. Huwa normali li tara b'żiejaq tal-arja żgħira.

Istruzzjonijiet sħaħ għall-użu u l-immaniġġar tal-injezzjoni ta' Apretude huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif (ara l-Istruzzjonijiet għall-Użu).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

- ▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apretude 30 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha cabotegravir sodium ekwivalenti għal 30 mg cabotegravir.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 155 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita bojod u ovali (bejn wieħed u ieħor 8.0 mm b' 14.3 mm), imnaqqa b' "SV CTV" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Apretude huwa indikat flimkien ma' prattiċi sesswali aktar siguri għal profilassi ta' qabel l-esponiment għal żmien qasir (PrEP) biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni tal-HIV-1 miksuba sesswalment f'adulti u adolexxenti b'riskju għoli, li jiżnu mill-inqas 35 kg (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4).). Il-pilloli Apretude jistgħu jintużaw bħala:

- *lead-in* orali biex tiġi evalwata t-tollerabilità ta' Apretude qabel l-għoti ta' injezzjoni ta' cabotegravir li taħdem fit-tul.
- PrEP orali għal individwi li se jitilfu d-dożaġġ ippjanat b'injezzjoni ta' cabotegravir.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Apretude għandu jiġi preskritt minn professjonist fil-kura tas-saħħa b'esperjenza fil-ġestjoni tal-HIV PrEP.

L-individwi għandhom jiġu ttestjati għall-HIV-1, qabel ma jinbdew cabotegravir (ara sezzjoni 4.3). Test kombinat ta' antiġen/antikorp u wkoll test ibbażat fuq l-HIV-RNA iridu jkunu it-tnejn negattivi. Dawk li jippreskrivu huma avżati biex iwettqu ż-żewġ testijiet, anki jekk ir-riżultat tat-test ibbażat fuq l-HIV-RNA jsir disponibbli wara l-amministrazzjoni orali. Jekk strateġija ta' ttestjar ikkombinata li tinkludi ż-żewġ testijiet ma tkunx disponibbli, l-ittestjar għandu jsegwi l-linji gwida lokali.

Qabel ma jibdew Apretude, l-individwi għandhom jintgħazlu bir-reqqa biex jaqblu mal-iskeda tad-dożaġġ meħtieġ u jingħataw pariri dwar l-importanza li jimxu maż-żjarat ta' dożaġġ skedati biex jgħinu jnaqqsu r-riskju li taqbadhom infezzjoni bl-HIV-1.

Il-professjonist tal-kura tas-saħħa u l-individwu jista' jiddeċiedi li juża l-pilloli ta' cabotegravir bħala *lead-in* orali qabel tinbeda injezzjoni ta' Apretude biex jevalwaw it-tollerabilità (ara Tabella 1) jew jistgħu jipproċedu direttament għal injezzjonijiet ta' Apretude (ara SmPC ta' injezzjoni ta' Apretude).

Požoloġija

Lead-in orali

Meta jintużaw għal *lead-in* orali, il-pilloli cabotegravir għandhom jittieħdu għal madwar xahar (mill-inqas 28 jum) biex tiġi vvalutata t-tollerabilità għal cabotegravir (ara sezzjoni 4.4). Għandha tittieħed pillola waħda ta' Apretude 30 mg, darba kuljum mal-ikel jew mingħajru.

Tabella 1 Skeda ta' dożaġġ rakkomandata

	Lead-in orali
Prodott mediċinali	Waqt ix-xahar 1
Apretude	30 mg darba kuljum

Dożaġġ orali għal injezzjonijiet ta' cabotegravir mitlufa.

Jekk dewmien ta' aktar minn 7 ijiem minn żjara ta' injezzjoni skedata ma jistax jiġi evitat, il-pilloli Apretude 30 mg jistgħu jintużaw darba kuljum biex jissostitwixxu żjara waħda ta' injezzjoni skedata. L-ewwel doża ta' terapija orali għandha tittieħed xahrejn (+/- 7 ijiem) wara l-aħħar injezzjoni ta' cabotegravir. Għal tul ta' żmien ta' PrEP orali aktar minn xahrejn, huwa rakkomandat reġimen alternattiv ta' PrEP.

Id-dożaġġ ta' l-injezzjoni għandu jerga' jinbeda fil-jum li jitlesta d-dożaġġ orali jew fi żmien 3 ijiem, minn hemm 'il quddiem (ara SmPC ta' l-injezzjoni ta' Apretude).

Doži mitlufa

Jekk l-individwu jaqbeż doża ta' pilloli Apretude, l-individwu għandu jiehu d-doża li qabeż malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx dovuta fi żmien 12-il siegħa. Jekk id-doża li jmiss tkun dovuta fi żmien 12-il siegħa, l-individwu m'għandux jiehu d-doża li nqabżet u sempliċement jerga' jibda l-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Rimettar

Jekk individwu jirremetti sa 4 siegħat minn meta ikunu ttieħdu il-pilloli Apretude, pillola oħra Apretude għandha tittieħed. Jekk individwu jirremetti aktar minn 4 siegħat wara li jiehu l-pilloli Apretude, l-individwu m'għandux għalfejn jiehu pillola oħra sad-doża li jmiss skedata regolarment.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'individwi anzjani. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' cabotegravir f'individwi ta' 65 sena 'l fuq (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'individwi b'indeboliment epatiku hafif jew moderat (punteġġ Child-Pugh A jew B). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment epatiku sever (punteġġ Child-Pugh C, [ara sezzjoni 5.2]).

Jekk jingħata lil individwu b'indeboliment epatiku sever, cabotegravir għandu jintuża b'attenzjoni.

Indeboliment renali

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'individwi b'indeboliment renali hafif għal sever (CrCl < 30 mL/min u mhux fuq id-dijalisi [ara sezzjoni 5.2]). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi. Billi cabotegravir huwa aktar minn 99% marbut mal-proteini, id-dijalisi mhix mistennija li tbidel l-esponimenti ta' cabotegravir. Jekk jingħata lil individwu fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi, cabotegravir għandu jintuża b'kawtela.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cabotegravir fi tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 35 kg ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi wiehed mis-sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1.

Individwi bi status ta' HIV-1 mhux magħruf jew pożittiv (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Użu konkomitanti ma' rifampicin, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin jew phenobarbital (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Strategija ġenerali għall-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1

Apretude jista' ma jkunx dejjem effettiv fil-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 5.1). Konċentrazzjonijiet ta' Cabotegravir assoċjati ma' attività antivirali sinifikanti (> 4x Konċentrazzjoni Inibitorja Aġġustata għall-Proteina, PA-IC90, ara sezzjoni 5.2) jinkisbu u jinżammu fi żmien sigħat wara l-bidu ta' *lead-in* orali. Il-hin eżatt mill-bidu ta' Apretude għall-HIV-1 PrEP sal-protezzjoni massima kontra l-infezzjoni tal-HIV-1 mhux magħruf.

Apretude għandu jintuża għall-PrEP bħala parti minn strategija ġenerali ta' prevenzjoni ta' infezzjoni bl-HIV-1 inkluż l-użu ta' miżuri oħra ta' prevenzjoni ta' HIV-1 (eż. għarfien dwar l-istatus ta' HIV-1, testijiet regolari għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment, użu tal-kondoms).

Apretude għandu jintuża biss biex jitnaqqas ir-riskju li wiehed jaqbd u l-HIV-1 f'individwi kkonfermati li huma negattivi għall-HIV (ara sezzjoni 4.3). Individwi għandhom jiġu kkonfermati mill-ġdid li huma negattivi għall-HIV f'intervalli frekwenti. Test kombinat ta' antiġen/antikorp u wkoll test ibbażat fuq l-HIV-RNA iridu jkunu it-tnejn negattivi. Dawk li jippreskrivu huma avżati biex iwettqu ż-żewġ testijiet, anki jekk ir-riżultat tat-test ibbażat fuq l-HIV-RNA jsir disponibbli wara l-amministrazzjoni orali. Jekk strategija ta' ttestjar ikkombinata li tinkludi ż-żewġ testijiet ma tkunx disponibbli, l-ittestjar għandu jsegwi l-linji gwida lokali waqt it-teħid ta' Apretude.

Jekk ikunu preżenti sintomi kliniċi konsistenti ma' infezzjoni virali akuta u hemm suspett ta' esponenti riċenti (< xahar) għall-HIV-1, l-istatus tal-HIV-1 għandu jiġi kkonfermat mill-ġdid.

Riskju potenzjali ta' reżistenza

Hemm riskju potenzjali li tiżviluppa reżistenza għal cabotegravir jekk individwu jaqbd u l-HIV-1 jew qabel, jew waqt li qed jiehu jew wara l-waqfien ta' cabotegravir. Biex jitnaqqas dan ir-riskju, huwa essenzjali li jiġi kkonfermat l-istatus negattiv ta' HIV-1 f' intervalli frekwenti Test kombinat ta' antiġen/antikorp u wkoll test ibbażat fuq l-HIV-RNA iridu jkunu it-tnejn negattivi. Dawk li jippreskrivu huma avżati biex iwettqu ż-żewġ testijiet, anki jekk ir-riżultat tat-test ibbażat fuq l-HIV-RNA jsir disponibbli wara l-amministrazzjoni orali. Jekk strategija ta' ttestjar ikkombinata li tinkludi ż-żewġ testijiet ma tkunx disponibbli, l-ittestjar għandu jsegwi l-linji gwida lokali. Individwi li huma djanjostikati bl-HIV-1 għandhom jibdew immedjatament terapija anti-retrovirali (ART).

Apretude wahdu ma jikkostitwixxi kors shih għat-trattament ta' HIV-1 u mutazzjonijiet ta' reżistenza għall-HIV-1 harġu f'xi individwi b'infezzjoni HIV-1 mhux magħrufa li kienu qed jiehdu biss Apretude.

Forum alternattivi ta' PrEP għandhom jiġu kkunsidrati wara t-twaqqif ta' cabotegravir għal dawk l-individwi friskju kontinwu ta' akkwist tal-HIV u mibdija fi żmien xahrejn mill-injezzjoni finali ta' cabotegravir.

Importanza ta' aderenza

L-individwi għandhom jingħataw parir perjodikament biex jaderixxu b'mod strett mal-iskeda ta' dożaġġ orali rakkomandata ta' *lead-in* u injezzjoni sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni tal-HIV-1 u l-iżvilupp potenzjali tar-reżistenza.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni ma' inibituri ta' integrase inkluż cabotegravir. Dawn ir-reazzjonijiet kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali u xi drabi disfunzjoni tal-organi, inkluża ħsara fil-fwied. Apretude u prodotti mediċinali suspettati oħra għandhom jitwaqqfu immedjatement, jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sensittività eċċessiva (inklużi, iżda mhux limitati għal, raxx sever, jew raxx akkumpanjat minn deni, telqa ġenerali, għeja, ugiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet orali, konguntivite, edema tal-wieċ, epatite, eosinofilja jew anġjoedima). L-istat kliniku, inklużi l-aminotransferases tal-fwied għandu jiġi mmonitorjat u għandha tinbeda terapija xierqa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Epatossicità

Epatotossicità ġiet irrappurtata f'numru limitat ta' individwi li kienu qed jirċievu cabotegravir bi jew mingħajr mard tal-fwied magħruf minn qabel (ara sezzjoni 4.8). L-amministrazzjoni ta' cabotegravir *lead-in* orali ntuzat fi studji kliniċi biex tgħin fl-identifikazzjoni ta' individwi li jistgħu jkunu friskju ta' epatotossicità.

Monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju huma rakkomandati u Apretude għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata, l-epatotossicità, u l-individwi jiġu mmanigġjati klinikament kif xieraq.

Adolexxenti

Ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew irrappurtati b'cabotegravir, partikolarment f'dawk li kellhom mard psikjatriku pre-eżistenti (ara sezzjoni 4.8). Għalkemm studji kliniċi ma wrewx żieda fl-inċidenza ta' mard psikjatriku fl-adolexxenti meta mqabbel ma' suġġetti adulti, minhabba l-vulnerabbiltà tal-popolazzjoni adolexxenti, l-adolexxenti għandhom jingħataw parir qabel ma jingħataw riċetta, u perjodikament waqt li jkunu qed jirċievu Apretude, u mmanigġjati klinikament kif xieraq.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Għandha tingħata kawtela meta pilloli ta' Apretude jiġu preskritti ma' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqasulha l-esponiment (ara sezzjoni 4.5).

Antiaċidi li fihom katjoni polivalenti huma rakkomandati li jittiehdu mill-inqas sagħtejn qabel u 4 sigħat wara li jittiehdu l-pilloli Apretude (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Individwi bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'mingħajr sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' agenti oħra fuq il-farmakokinetika ta' cabotegravir

Cabotegravir huwa primarjament metabolizzat minn uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 u sa ftit anqas minn UGT1A9. Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' UGT1A1 jew UGT1A9 huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cabotegravir li jwasslu għal nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2 hawn taht). F'metabolizzaturi dgħajfa ta' UGT1A1, li jirrappreżentaw inibizzjoni massima klinika ta' UGT1A1, l-AUC, C_{max} u C_{tau} medji ta' cabotegravir orali żdiedu sa 1.5 darbiet. L-ebda aġġustamenti fid-dożaġġ għal Apretude huma rakkomandati fil-preżenza ta' inibituri UGT1A1.

Cabotegravir huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), madankollu, minhabba l-permeabilità għolja tiegħu, l-ebda alterazzjoni fl-assorbiment mhija mistennija meta jingħata flimkien ma' jew P-gp jew inibituri BCRP.

Effett ta' cabotegravir fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

In vivo, cabotegravir ma kellux effett fuq midazolam, sonda ta' cytochrome P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir ma induċiex CYP1A2, CYP2B6, jew CYP3A4.

In vitro, cabotegravir inibixxa t-trasportaturi organiċi tal-anjoni (OAT) 1 ($IC_{50}=0.81 \mu M$) u OAT3 ($IC_{50}=0.41 \mu M$). Cabotegravir jista' jżid l-AUC ta' sottostrati OAT1/3 sa madwar 80% għalhekk hija rrakkomandata kawtela meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali ta' sottostrat OAT1/3 ta' indiċi terapewtiku dejjaq (eż. methotrexate).

Ibbażat fuq il-profil *in vitro* u tal-interazzjoni klinika tal-mediċina, cabotegravir mhux mistenni li jibdel il-konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali anti-retrovirali oħra inklużi inibituri tal-protease, inibituri tan-nukleosidi tar-reverse transcriptase, inibituri non-nucleoside reverse transcriptase, inibituri tal-integrase, inibituri tad-dhul, u ibalizumab.

Id-data dwar l-interazzjoni tal-mediċina pprovduta f' Tabella 2 inkisbet minn studji b' cabotegravir orali (żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", l-ebda bidla bħala "↔", zona taht il-kurva tal-konċentrazzjoni kontra l-hin bħala "AUC", massimu konċentrazzjoni osservata bħala " C_{max} ", konċentrazzjoni fi tmiem l-intervall tad-dożaġġ bħala " C_{τ} ").

Tabella 2 Interazzjonijiet tal-mediċina

Prodotti mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Bidla fil-medja ġeometrika (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar il-koamministrazzjoni
<i>Prodotti mediċinali antivirali HIV-1</i>		
Inibitur tar-Reverse Transcriptase mhux nukleosidi: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	Etravirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża tal-pilloli Apretude.
Inibitur tar-Reverse Transcriptase mhux nukleosidi: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1%	Rilpivirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir jew viceversa. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Apretude jew rilpivirine meta jingħataw flimkien.

	$C_{\max} \downarrow 4\%$ $C_t \downarrow 8\%$	
<i>Antikonvulsivi</i>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir \downarrow	Indutturi metabolici jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. L-użu fl-istess hin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Antiaċidi</i>		
Antiaċidi (eż. manjeżju, aluminju, jew kalċju)	Cabotegravir \downarrow	L-ghoti flimkien ta' supplimenti ta' antiaċidu għandu l-potenzjal li jnaqqas l-assorbiment orali ta' cabotegravir u ma ġiex studjat. Prodotti antiaċidi li fihom katjoni polivalenti huma rakkomandati li jittieħdu mill-inqas sagħtejn qabel jew 4 sigħat wara li jittieħdu l-pilloli Apretude (ara sezzjoni 4.4).
<i>Antimikobatterici</i>		
Rifampicin	Cabotegravir \downarrow AUC $\downarrow 59\%$ $C_{\max} \downarrow 6\%$	Rifampicin naqqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir li x'aktarx jirriżulta f'telf ta' effett terapewtiku. Rakkomandazzjonijiet ta' dożagġ għall-ghoti flimkien ta' Apretude ma' rifampicin ma' ġewx stabbiliti u l-ghoti flimkien ta' Apretude ma' rifampicin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir \downarrow	Rifapentine jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir, l-użu fl-istess hin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir \downarrow AUC $\downarrow 21\%$ $C_{\max} \downarrow 17\%$ $C_t \downarrow 26\%$	Rifabutin ma biddilx b'mod sinifikanti l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża.
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl estradiol (EE) u Levonorgestrel (LNG)	EE \leftrightarrow AUC $\uparrow 2\%$ $C_{\max} \downarrow 8\%$ $C_t \leftrightarrow 0\%$ LNG \leftrightarrow AUC $\uparrow 12\%$ $C_{\max} \uparrow 5\%$ $C_t \uparrow 7\%$	Cabotegravir ma biddilx b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel sa punt klinikament rilevanti. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali mhu meħtieġ meta jingħataw flimkien ma' pilloli Apretude.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Jekk mara qed tippjana tqala, għandhom jiġu diskussi l-benefiċċji u r-riskji li tinbeda/jitkompla PrEP b'Apretude.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' cabotegravir f'nisa tqal. L-effett ta' cabotegravir fuq it-tqala mhux magħruf.

Cabotegravir ma kienx teratoġeniku meta studjat f'firien u f'niek tqal iżda esponimenti oġġla mid-doża terapewtika wrew tossiċità riproduttiva fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza għat-tqala umana mhix magħrufa.

Il-pilloli Apertude mhiu rakkomandati waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju mistenni ma jiġġustifikax ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Huwa mistenni li cabotegravir inixxi fil-halib uman abbażi ta' *data* fl-annimali, għalkemm dan ma ġiex ikkonfermat fil-bnedmin.

Huwa rakkomandat li n-nisa jreddgħu biss jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għat-tarbija.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' cabotegravir fuq il-fertilità umana maskili jew femminili. Studji fuq l-annimali ma jindikaw l-ebda effett ta' cabotegravir fuq il-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Individwi għandhom jiġu infurmati li sturdament, ngħas u għeja ġew irrappurtati waqt kura b'pilloli ta' Apertude. L-istatus kliniku tal-individwu u l-profil tar-reazzjonijiet avversi tal-pilloli Apertude fuq il-kapaċità tal-individwu li jsuq jew iħaddem makkinarju għandhom jiġu kkunsidrati.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati ta' spiss f'HPTN 083 kienu: uġiġħ ta' ras (17%) u dijarea (14%).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati ta' spiss f'HPTN 084 kienu: uġiġħ ta' ras (23%) u zieda fit-transaminase (19%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi għal cabotegravir ġew identifikati mill-istudji kliniċi ta' Fażi III; HPTN 083 u HPTN 084; u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'HPTN 083, il-hin medjan fuq prodott ta' studju blinded kien ta' 65 ġimġha u jumejn (jum sa 156 ġimġha u ġurnata), b'esponiment totali b'cabotegravir ta' 3231 sena persuna. F'HPTN 084, il-hin medjan fuq prodott ta' studju blinded kien ta' 64 ġimġha u ġurnata (jum sa 153 ġimġha u ġurnata), b'esponiment totali fuq cabotegravir ta' 2009 sena persuna.

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati għal cabotegravir f'adulti u adolexxenti huma elenkati f'Tabella 3 skont il-klassi tas-sistema tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna (1/10), komuni (1/100 sa < 1/10), mhux komuni (1/1 000 sa < 1/100), rari (1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000).

Tabella 3 Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

MedDRA Klassi tas-Sistema tal-Organi (SOC)	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi
--	--------------------------	-----------------------

Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva* ⁴
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ħolm mhux normali Insomnia Dipressjoni Ansjeta'
	Mhux komuni	Attentat ta' suwiċidju ⁴ ; Ħsibijiet ta' suwiċidju ⁴ (partikolarment f'individwi b'mard psikjatriku pre-eżistenti)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Sturdament
	Mhux komuni	Ħedla ta' nġhas
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni	Nawsja Uġiġħ addominali ¹ Gass fl-istonku Rimettar
Disturbi tal-fwied u tal-marrara	Mhux komuni	Epatotossicità
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti taħt il-ġilda	Komuni	Raxx ²
	Mhux komuni	Urtikarja* ⁴ Anġjoedima* ⁴
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Majalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni ³
	Komuni	Għeja Telqa
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fit-transaminase
	Mhux komuni	Żieda fil-piż Żieda fil-bilirubin fid-demmi

¹ Uġiġħ addominali jinkludi t-termini preferuti MedDRA miġbura li ġejjin: uġiġħ addominali ta' fuq u uġiġħ addominali.

²Raxx jinkludi t-termini preferuti MedDRA raggruppati li ġejjin: raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulo-papular, raxx morbilliform, raxx papulari, raxx bil-ħakk.

³Deni jinkludi t-termini preferuti MedDRA miġbura li ġejjin: deni u tħoss is-sħana.

⁴Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata permezz ta' rappurtar ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-kategorija tal-frekwenza hija bbażata fuq individwi esposti għal cabotegravir fi studji kliniċi *randomised*.

*Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fil-piż

Fil-ġimgħa 41 u l-ġimgħa 97 f'HPTN 083, il-parteciċipanti li rċewew cabotegravir kisbu żieda medjana ta' 1.2 kg (Medda Interkwartili [IQR] -1.0, 3.5; n=1623) u 2.1 kg (IQR; -0.9, 5.9 n=601) fil-piż mil-linja bażi, rispettivament; daww fil-grupp ta' tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC)

kisbu żieda medjana ta' 0.0 kg (IQR -2.1, 2.4, n=1611) u 1.0 kg (IQR; -1.9, 4.0 n=598) fil-piż mil-linja bażi, rispettivament.

Fil-Ġimgha 41 u l-Ġimgha 97 f'HPTN 084, il-parteċipanti li rċevew cabotegravir kisbu żieda medjana ta' 2.0 kg (IQR 0.0, 5.0; n=1151) u 4.0 kg (IQR; 0.0, 8.0, n=216) fil-piż mil-linja bażi , rispettivament; dawk fil-grupp ta' tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) kisbu żieda medjana ta' 1.0 kg (IQR -1.0, 4.0, n=1131) u 3.0 kg (IQR; -1.0, 6.0 n=218) fil-piż mil-linja bażi , rispettivament.

Bidliet fir-riżultati tal-laboratorju

Kemm f'HPTN 083 u f'HPTN 084, proporzjon simili ta' parteċipanti fil-gruppi ta' cabotegravir u TDF/FTC kienu osservati li kellhom livelli elevati ta' transaminases epatiċi (ALT/AST) u żidiet massimi wara l-linja bażi kienu l-aktar Gradi 1 u 2. F'HPTN 083, in-numru ta' parteċipanti fil-gruppi ta' cabotegravir vs TDF/FTC li esperjenzaw livelli massimi ta' Grad 3 jew 4 ta' ALT wara l-linja bażi kien 40 (2%) vs 44 (2%) u livelli ta' Grad 3 jew 4 AST kienu ; 68 (3%) vs 79 (3%), rispettivament. F'HPTN 084, in-numru ta' parteċipanti fil-gruppi ta' cabotegravir vs TDF/FTC li esperjenzaw livelli massimi ta' Grad 3 jew 4 ta' ALT wara l-linja bażi kien 12 (< 1%) vs 18 (1%) u Gradi 3 u 4 livelli AST kienu ; 15 (< 1%) vs 14 (< 1%), rispettivament.

Ftit parteċipanti kemm fil-gruppi ta' cabotegravir kif ukoll ta' TDF/FTC kellhom reazzjonijiet avversi ta' AST jew ALT miżjuda li rriżultaw fit-twaqqif tal-prodott ta' studju. F'HPTN 083, in-numru ta' parteċipanti fil-gruppi cabotegravir vs TDF/FTC li ma komplewx minhabba żieda fl-ALT kien: 29 (1%) vs 31 (1%) u minhabba żieda fl-AST kienu 7 (< 1%) vs 8 (< 1%), rispettivament. F'HPTN 084, in-numru ta' parteċipanti fil-gruppi cabotegravir vs TDF/FTC li ma komplewx minhabba żieda fl-ALT kienu 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) u ma kien hemm l-ebda waqfien minhabba żieda fl-AST.

Adolexxenti

Fuq il-baži ta' *data* minn żewġ provi kliniċi multiċentriċi open-label f'64 adolexxenti f'riskju li mhux infettati bl-HIV (taht 18-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg waqt l-iskrizzjoni) li kienu qed jirċievu cabotegravir, ma ġew identifikati l-ebda sinjali ġodda dwar sigurtà fl-adolexxenti meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà stabbilit f'adulti li kienu qed jirċievu cabotegravir għall-HIV-1 PrEP fi HPTN 083 u HPTN 084.

Ibbażat fuq *data* mill-analiżi tal-Ġimgha 16 tal-istudju MOCHA fi 23 adolexxenti infettati bl-HIV (ta' mill-inqas 12-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg) li kienu qed jirċievu terapija kombinata anti- retrovirali fl-isfond, ma ġie identifikat ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà fl-adolexxenti biż-żieda ta' cabotegravir orali segwit permezz ta' cabotegravir injettat (n=8) meta mqabbel mal-profil ta' sigurtà stabbilit ma' cabotegravir fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V*.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Apretude. Jekk isseħħ doża eċċessiva, l-individwu għandu jiġi ttrattat b'appoġġ xieraq b'monitoraġġ kif meħtieġ.

Cabotegravir huwa magħruf li jehel hafna mal-proteini fil-plażma; għalhekk, id-dijalisi x'aktarx li ma tkunx ta' għajjnuna fit-tneħħija tal-prodott mediċinali mill-ġisem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, inibitur tal-integrase, Kodiċi ATC: J05AJ04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cabotegravir jinibixxi l-integrase tal-HIV billi jorbot mas-sit attiv tal-integrase u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-linja tal-integrazzjoni tal-aċidu deossiribonukleiku retrovirali (Deoxyribonucleic acid - DNA) li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali f'kulturi ċellulari

Cabotegravir wera attività antivirali kontra razez tal-laboratorju ta' HIV-1 selvaġġ b'konċentrazzjoni medja ta' cabotegravir meħtieġa biex titnaqqas ir-replikazzjoni virali b'valuri ta' 50 fil-mija (EC₅₀) ta' 0.22 nM f'ċelloli mononukleari tad-demem periferali (PBMCs), 0.74 nM f'ċelluli 293T u 0.57 nM f'ċelluli MT-4. Cabotegravir wera attività antivirali fil-kultura taċ-ċelluli kontra panel ta' 24 iżolat kliniku tal-HIV-1 (tlieta f'kull grupp ta' M clades A, B, C, D, E, F, u G, u 3 fil-grupp O) b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 0.02 nM għal 1.06 nM għall-HIV-1. Il-valuri ta' Cabotegravir EC₅₀ kontra tliet iżolati kliniċi tal-HIV-2 varjaw minn 0.10 nM sa 0.14 nM.

Attività antivirali flimkien ma' prodotti mediċinali antivirali ohra

L-ebda prodott mediċinali b'attività inerenti kontra l-HIV ma kien antagonistiku għall-attività antiretrovirali ta' cabotegravir (valutazzjonijiet *in vitro* saru flimkien ma' rilpivirine, lamivudine, tenofovir u emtricitabine).

Reżistenza in vitro

Iżolament minn HIV-1 tat-tip selvaġġ u attività kontra razez reżistenti: Viruses b'żieda ta' > 10 darbiet fil-cabotegravir EC₅₀ ma ġewx osservati matul il-passaġġ ta' 112-il jum tar-razza IIIB. Il-mutazzjonijiet tal-integrase (IN) li ġejjin ħarġu wara li ġie mghoddi l-HIV-1 selvaġġ (b'polimorfiżmu T124A) fil-preżenza ta' cabotegravir: Q146L (medda ta' drabi ta' titwil 1.3-4.6), S153Y (medda ta' drabi ta' titwil 2.8-8.4), u I162M (bidla ta' titwil = 2.8). Kif innutat hawn fuq, l-iskoperta ta' T124A hija għażla ta' varjant minoritarju pre-eżistenti li m'għandux suxxettibilità differenzjali għal cabotegravir. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi fir-reġjun integrase ma giet magħżula meta HIV-1 NL-432 tat-tip selvaġġ għadda fil-preżenza ta' 6.4 nM ta' cabotegravir sa Jum 56.

Fost il-mutanti multipli, l-oġhla bidla tat-tinja kienet osservata b'mutanti li fihom Q148K jew Q148R. E138K/Q148H irriżulta fi tnaqqis ta' 0.92 darbiet fis-suxxettibilità għal cabotegravir iżda E138K/Q148R irriżulta fi tnaqqis ta' 12-il darba fis-suxxettibilità u E138K/Q148K irriżulta fi tnaqqis ta' 81 darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir. G140C/Q148R u G140S/Q148R irriżultaw fi tnaqqis ta' 22 u 12-il darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir, rispettivament. Filwaqt li N155H ma biddilx is-suxxettibilità għal cabotegravir, N155H/Q148R irriżulta fi tnaqqis ta' 61 darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir. Mutanti multipli ohra, li rriżultaw f'FC bejn 5 u 10, huma: T66K/L74M (FC=6.3), G140S/Q148K (FC=5.6), G140S/Q148H (FC=6.1) u E92Q/N155H (FC=5.3).

Reżistenza in vivo

HPTN 083

Fl-analiżi primarja tal-istudju HPTN 083, kien hemm 13-il infezzjoni inċidentali fil-fergħa ta' cabotegravir u 39 infezzjoni inċidentali fuq il-fergħa ta' tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC). Fil-fergħa ta' cabotegravir, sehhew 5 infezzjonijiet inċidentali meta rċewew injezzjonijiet ta' cabotegravir PrEP, li minnhom 4 parteċipanti rċewew injezzjonijiet fil-ħin u parteċipant 1 kellu injezzjoni waħda barra mill-iskeda. Hames infezzjonijiet inċidentali sehhew ≥ 6

xhur wara l-aħħar doża ta' cabotegravir PrEP. Tlett infezzjonijiet inċidentali seħhew matul il-perjodu orali *lead-in*.

Il-ġenotipar u l-fenotipar tal-HIV ġew ippruvati fl-ewwel żjara fejn it-tagħbija virali tal-HIV kienet > 500 kopja/mL. Mit-13-il infezzjoni inċidentali fil-fergħa ta' cabotegravir, 4 parteċipanti kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI. Fil-fergħa TDF/FTC, 1-4 parteċipanti b'reżistenza NRTI (inklużi 3 li kellhom reżistenza multi-klassi) inkludew 3 b'M184V/I u wieħed b'K65R.

L-ebda wieħed mill-5 parteċipanti li kienu infettati wara interruzzjoni fit-tul mill-amministrazzjoni ta' cabotegravir ma kellu mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI. La ġenotip u lanqas fenotip ma setgħu jiġu ġġenerati għal wieħed mill-5 parteċipanti, b'770 kopja/mL HIV-1 RNA biss. Il-fenotip Integrase ma setax jiġi ġġenerat għal wieħed mill-4 parteċipanti li fadal. It-3 parteċipanti li fadal żammew is-suxxettibilità għall-INSTIs kollha.

Tliet parteċipanti ġew infettati matul il-fażi orali ta' *lead-in*, qabel ma rċewew injezzjonijiet ta' cabotegravir. Parteċipant wieħed b'livelli ta' cabotegravir fil-plażma li ma setgħux jiġu osservati ma kellu l-ebda mutazzjoni ta' reżistenza INSTI u kien suxxettibbli għall-INSTIs kollha. Żewġ parteċipanti b'koncentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma li setgħu jiġu osservatikkellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI. L-ewwel parteċipant kellu mutazzjonijiet reżistenti għall-INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R u E157Q. Il-fenotip Integrase ma setax jiġi ġġenerat. It-tieni parteċipant kellu mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI E138A u Q148R. Dan il-virus kien reżistenti għal cabotegravir (bidla ta' titwil = 5.92) iżda suxxettibbli għal dolutegravir (bidla ta' titwil = 1.69).

Ħames parteċipanti kisbu l-HIV-1, minkejja injezzjonijiet ta' cabotegravir fil-ħin għal 4 parteċipanti u injezzjoni wahda barra mill-iskeda għal parteċipant wieħed. Żewġ parteċipanti kellhom tagħbijiet virali baxxi wisq biex jiġu analizzati. It-tielet parteċipant ma kellu l-ebda mutazzjoni ta' reżistenza INSTI fl-ewwel żjara viremika (Gimgha 17) iżda kellu R263K f'112 u 117 jum wara. Filwaqt li l-fenotip ma setax jiġi ddeterminat 112-il jum wara, il-fenotip jum 117 wera li dan il-virus huwa suxxettibbli kemm għal cabotegravir (bidla darbiet = 2.32) kif ukoll dolutegravir (bidla darbiet = 2.29). Ir-raba' parteċipant kellu mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI G140A u Q148R. Il-fenotip wera reżistenza għal cabotegravir (bidla ta' darbiet = 13) iżda suxxettibilità għal dolutegravir (bidla ta' darbiet = 2.09). Il-ħames parteċipant ma kellux mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI

Minbarra t-13-il infezzjoni inċidentali, parteċipant ieħor kien infettat bl-HIV-1 waqt l-iskrizzjoni u ma kellu l-ebda mutazzjoni ta' reżistenza INSTI dak iż-żmien, madankollu, 60 jum wara, instabu mutazzjonijiet ta' reżistenza INSTI E138K u Q148K. Fenotip ma setax jiġi ġġenerat.

Wara l-analiżi primarja, sar ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż biex jikkarakterizza aħjar iż-żmien tal-infezzjonijiet bl-HIV. Bħala riżultat, wahda mit-13-il infezzjoni inċidentali f'parteċipant li rċieva injezzjonijiet ta' cabotegravir fil-ħin kienet determinata li kienet infezzjoni prevalenti.

HPTN 084

Fil-analiżi primarja tal-istudju HPTN 084, kien hemm 4 infezzjonijiet inċidentali fuq il-fergħa cabotegravir u 36 infezzjoni inċidentali fuq il-fergħa TDF/FTC.

Fil-fergħa cabotegravir, sehhew 2 infezzjonijiet inċidentali waqt li kienu qed jirċievu injezzjonijiet; f'parteċipant wiehed 3 injezzjonijiet ta' cabotegravir ingħataw tard u t-tnejn li huma ma kinux aderenti għal cabotegravir orali.

Żewġ infezzjonijiet inċidentali sehhew wara l-aħħar doża ta' cabotegravir orali; iż-żewġ parteċipanti ma kinux aderenti għal cabotegravir orali. L-ewwel żjara pożittiva għall-HIV sehhiet madwar 11-il ġimgha wara r-reġistrazzjoni għal parteċipant wiehed u 57 ġimgha wara r-reġistrazzjoni għall-iehor.

Il-ġenotipar tal-HIV ġie ppruvat fl-ewwel żjara fejn it-tagħbija virali tal-HIV kienet > 500 c/mL (l-ewwel żjara viremika). Ir-riżultati tal-ġenotipar tal-HIV kienu disponibbli għal 3 mill-4 parteċipanti tal-fergħa ta' cabotegravir. L-ebda mutazzjonijiet kbar tar-reżistenza INSTI ma nstabu.

Ir-riżultati tal-ġenotipar tal-HIV kienu disponibbli għal 33 mis-36 infezzjoni inċidentali fil-grupp TDF/FTC. Parteċipant wiehed kellu mutazzjoni NRTI maġġuri (M184V); dan il-parteċipant kellu wkoll reżistenza NNRTI bil-mutazzjoni K103N. Disa' parteċipanti oħra kellhom reżistenza NNRTI (7 kellhom K103N, waħedhom jew b'E138A jew P225H; 1 kellu K101E waħdu; 1 kellu E138K waħdu).

Wara l-analiżi primarja, sar ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż biex jikkaratterizza aħjar iż-żmien tal-infezzjonijiet bl-HIV-1. B'riżultat ta' dan, 1 mill-4 infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 f'parteċipanti li kienu qed jirċievu cabotegravir ġiet determinata li hija infezzjoni prevalenti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' cabotegravir għal PrEP ġiet evalwata f'zewġ studji kkontrollati *randomised* (1:1), double blind, f'diversi siti, b'zewġ fergħat. L-effikaċja ta' cabotegravir tqabblat ma' tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) orali ta' kuljum.

Parteċipanti *randomised* biex jirċievu cabotegravir bdew dożaġġ orali *lead-in* b'pillola waħda ta' cabotegravir ta' 30 mg u placebo kuljum, sa 5 ġimghat, segwita b'injezzjoni intramuskolari ta' cabotegravir (IM) (injezzjoni waħda ta' 600 mg, fix-xahar 1, 2 u kull xahrejn wara u pillola placebo kuljum. Parteċipanti *randomised* biex jirċievu TDF/FTC bdew TDF orali 300 mg/FTC 200 mg u placebo sa 5 ġimghat, segwiti minn TDF orali 300 mg/FTC 200 mg kuljum u injezzjoni ta' placebo (IM) (3 mL, 20% emulsjoni ta' lipidi injettabbli fix-xhur 1, 2 u kull xahrejn wara).

HPTN 083

F'HPTN 083, studju ta' non-inferjorità, 4566 raġel cisgeneru u mara transġeneru li jkollhom sess mal-irġiel, ġew *randomised* 1:1 u rċeview jew cabotegravir (n=2281) jew TDF/FTC (n=2285) bħala prodotti mediċinali ta' studju blinded sa Ġimgha 153.

Fil-linja bażi, l-età medjana tal-parteċipanti kienet 26 sena, 12% kienu nisa transġeneri, 72% kienu mhux bojod, 67% kellhom < 30 sena u < 1% kellhom aktar minn 60 sena.

L-endpoint primarju kien ir-rata ta' infezzjonijiet inċidentali bl-HIV fost il-parteċipanti *randomised* għal cabotegravir orali injezzjonijiet ta' cabotegravir meta mqabbla ma' TDF/FTC orali (ikkoreġuti għal waqfien kmieni). L-analiżi primarja wriet is-superjorità ta' cabotegravir meta mqabbel ma' TDF/FTC bi tnaqqis ta' 66% fir-riskju li tinkiseb infezzjoni inċidentali bl-HIV, proporzjon tal-periklu (95% CI) 0.34 (0.18, 0.62); testijiet ulterjuri wrew li waħda mill-infezzjonijiet fuq cabotegravir kienet prevalenti u mbaġħad wasslet għal tnaqqis ta' 69% fir-riskju ta' infezzjoni inċidentali relattiva għal TDF/FTC (ara Tabella 4).

Tabella 4 Endpoint Primarju tal-Effikaċja: Tqabbil tar-Rati ta' Infezzjonijiet Inċidenti tal-HIV matul il-Fażi Randomised f'HPTN 083 (mITT, ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż)

	Cabotegravir (N=2278)	TDF/FTC (N=2281)	P-Valur ta' Superjorità
Snin persuna	3211	3193	
Infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 (rata ta' inċidenza għal kull 100 persuna sena)	12 ¹ (0.37)	39 (1.22)	
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.31 (0.16, 0.58)		p=0.0003

¹Wara l-analiżi primarja, sar ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż biex jikkaratterizza aħjar iż-żmien tal-infezzjonijiet bl-HIV. Bħala riżultat, waħda mit-13-il infezzjoni inċidentali fuq cabotegravir kienet determinata li kienet infezzjoni prevalenti. Il-proporzjon tal-periklu oriġinali (95% CI) mill-analiżi primarja huwa 0.34 (0.18, 0.62).

Is-sejbiet mill-analiżi tas-sottogruppi kollha kienu konsistenti mal-effett protettiv ġenerali, b'rata aktar baxxa ta' infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 osservati għal parteċipanti *randomised* għall-grupp ta' cabotegravir meta mqabbla ma' parteċipanti *randomised* għall-grupp TDF/FTC (ara Tabella 5).

Tabella 5 Rata ta' Infezzjonijiet HIV-1 inċidenti bis-sottogrupp f'HPTN 083 (mITT, ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż)

Sottogrupp	Cabotegravir inċidenza għal kull 100 persuna sena	Cabotegravir vir persuna snin	TDF/FTC inċidenza għal kull 100 persuna sena	TDF/FTC C persuna snin)	HR (95% CI)
Eta'					
< 30 sena	0.47	2110	1.66	1987	0.29 (0.15, 0.59)
≥ 30 sena	0.18	1101	0.50	1206	0.39 (0.08, 1.84)
Sess					
MSM	0.35	2836	1.14	2803	0.32 (0.16, 0.64)
TGW	0.54	371	1.80	389	0.34 (0.08, 1.56)
Razza (US)					
Sewda	0.58	691	2.28	703	0.26 (0.09, 0.76)
Mhux sewda	0.00	836	0.50	801	0.11 (0.00, 2.80)
Reġjun					
US	0.26	1528	1.33	1504	0.21 (0.07, 0.60)
Amerika Latina	0.49	1021	1.09	1011	0.47 (0.17, 1.35)
Asja	0.35	570	1.03	581	0.39 (0.08, 1.82)
Afrika	1.08	93	2.07	97	0.63 (0.06, 6.50)

MSM = irġiel cisgender li jkollhom sess ma' rġiel
TGW = Nisa transgender li jkollhom sess ma' rġiel
HPTN 084

F'HPTN 084, studju ta' superjorità, 3224 nisa cisgender ġew *randomised* 1:1 u rċewew jew cabotegravir (n=1614) jew TDF/FTC (n=1610) bħala prodotti mediċinali ta' studju blinded sa Ġimgha 153.

Fil-linja bażi, l-età medjana tal-parteċipanti kienet ta' 25 sena, > 99% kienu mhux bojod, > 99% kienu nisa cisgender u 49% kellhom < 25 sena, b'età massima ta' 45 sena.

L-endpoint primarju kien ir-rata ta' infezzjonijiet inċidentali bl-HIV fost il-partecipanti *randomised* għal cabotegravir orali u injezzjonijiet ta' cabotegravir meta mqabbla ma' TDF/FTC orali (ikkoreġuti għal waqfien kmieni). L-analiżi primarja wriet is-superjorità ta' cabotegravir meta mqabbel ma' TDF/FTC bi tnaqqis ta' 88% fir-riskju li tinkiseb infezzjoni inċidentali tal- HIV-1, proporzjon tal-periklu (95% CI) 0.12 (0.05, 0.31); testijiet ulterjuri wrew li waħda mill-infezzjonijiet fuq cabotegravir kienet prevalenti u mbagħad wassal għal tnaqqis ta' 90% fir-riskju ta' infezzjoni inċidentali relattiva għal TDF/FTC (ara Tabella 6).

Tabella 6 Endpoint Primarju tal-Effikaċja f'HPTN 084: Tqabbil tar-Rati ta' Infezzjonijiet Inċidenti tal-HIV matul il-Fażi Randomised (mITT, ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż)

	Cabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	P-Valur ta' Superjorità
<u>Snin persuna</u>	1960	1946	
Infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 (rata ta' inċidenza għal kull 100 persuna sena)	3 ¹ (0.15)	36 (1.85)	
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.10 (0.04, 0.27)		p< 0.0001

¹Wara l-analiżi primarja, sar ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż biex jikkarakterizza aħjar iż-żmien tal-infezzjonijiet bl-HIV-1. B'riżultat ta' dan, 1 mill-4 infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 f'partecipanti li kienu qed jirċievu cabotegravir ġiet determinata li hija infezzjoni prevalenti. Il-proporzjon tal-periklu oriġinali kkoreġut għal waqfien kmieni (95% CI) mill-analiżi primarja huwa 0.12 (0.05, 0.31).

Is-sejbiet minn analiżi ippjanati ta' sottogruppi minn qabel kienu konsistenti mal-effett protettiv ġenerali, b'rata aktar baxxa ta' infezzjonijiet inċidentali bl-HIV-1 osservata għal partecipanti *randomised* għall-grupp ta' cabotegravir meta mqabbla ma' partecipanti *randomised* għall-grupp TDF/FTC (ara Tabella 7).

Tabella 7 Rata ta' Infezzjonijiet HIV-1 inċidenti bis-sottogrupp f'HPTN 084 (mITT, ittestjar viroloġiku retrospettiv estiż)

Sottogrupp	Cabotegravir inċidenza għal kull 100 persuna sena	Cabotegravir vir persuna snin	TDF/FTC inċidenza għal kull 100 persuna sena	TDF/FTC persuna snin	HR (95% CI)
Eta'					
< 25 sena	0.23	868	2.34	853	0.12 (0.03, 0.46)
≥ 25 sena	0.09	1093	1.46	1093	0.09 (0.02, 0.49)
BMI					
< 30	0.22	1385	1.88	1435	0.12 (0.04, 0.38)
≥ 30	0.00	575	1.76	511	0.04 (0.00, 0.93)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'pilloli Apertude fi tfal ta' eta' inqas min 12 il-sena, għal prevenzjoni ta infezzjoni b'HIV-1.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' Cabotegravir hija komparabbli bejn suġġetti b'saħħithom u dawk infettati bl-HIV, bl-istess ADME osservat fil-popolazzjonijiet kollha. Il-varjabilità PK ta' carbotegravir hija moderata fi studji ta' Fażi I f'suġġetti b'saħħithom, CVb% bejn is-suġġetti għall-AUC, C_{max} , u C_{tau} varjaw minn 26 sa 34% fl-istudji ta' suġġetti b'saħħithom. Il-varjabilità fi hdan is-suġġetti (CVw%) hija inqas mill-varjabbiltà bejn is-suġġetti.

Tabella 8 Parametri farmakokinetiċi wara cabotegravir oralment darba kuljum f'adulti

Fażi ta' Dożaġġ	Reġimen tad-Doża	Medja Ġeometrika (5, 95 Percentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (mcg•h/mL)	C_{max} (mcg/mL)	C_{tau} (mcg/mL)
Lead-in orali ³	30 mg darba kuljum	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)

¹ Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq stimi individwali post hoc minn mudelli PK tal-popolazzjoni għal suġġetti fi studji ta' trattament ta' Fażi III.

² tau huwa intervall tad-dożaġġ: 24 siegħa wara amministrazzjoni orali

³ Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi *lead-in* orali jirrappreżentaw stat fiss.

Assorbiment

Cabotegravir jiġi assorbit malajr wara amministrazzjoni orali, b' T_{max} medjan fi 3 sigħat wara d-doża għall-formulazzjoni tal-pilloli. B'dożaġġ ta' darba kuljum, l-istat fiss farmakokinetiku jinkiseb sa 7 ijiem.

Cabotegravir jista' jiġi amministrat mal-jew mingħajr ikel Il-bijodisponibilità ta' cabotegravir hija indipendenti mill-kontenut ta' l-ikel: ikliet b'hafla xaham żiedu l-AUC_(0-∞) ta' cabotegravir b'14% u żiedu C_{max} b'14% meta mqabbla mal-kundizzjonijiet ta' sawm. Dawn iż-żiediet mhumiex klinikament sinjifikanti.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' cabotegravir ma gietx stabbilita.

Distribuzzjoni

Cabotegravir jehel hafna (> 99%) mal-proteini tal-plażma umana, abbażi ta' *data in vitro*. Wara l-ghoti ta' pilloli orali, il-volum ta' distribuzzjoni orali apparenti medju (V_z/F) fil-plażma kien 12.3 L. Fil-bnedmin, l-istima tal-plażma cabotegravir V_c/F kienet 5.27 L u V_p/F kienet 2.43 L. Dawn l-istimi tal-volum, flimkien mal-assunzjoni ta' F għoli, jissuġġerixxu xi distribuzzjoni ta' cabotegravir għall-ispazju extracellulari.

Cabotegravir huwa preżenti fl-apparat ġenitali femminili u maskili, wara injezzjoni waħda IM ta' 600 mg, kif osservat fi studju f'parteċipanti b'saħħithom (n=15). Konċentrazzjonijiet medjani ta' cabotegravir f'Jum 3 (l-ewwel kampjun PK tat-tessut) kienu 0.49 µg/mL fit-tessut ċervikali, 0.29 µg/mL fil-fluwidu ċervikovaginali, 0.37 µg/mL fit-tessut vaginali, 0.32 µg/mL fit-tessut tar-rektum, u 0.69 µg/mL fil-fluwidu tar-rektum, li huma 'l fuq mill-PA-IC90 *in vitro*.

In vitro, cabotegravir ma kienx substrat ta' polipeptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 jew trasportatur ta' katjoni organiku (OCT1).

Bijotrasformazzjoni

Cabotegravir huwa primarjament metabolizzat minn UGT1A1 b'komponent minuri UGT1A9. Cabotegravir huwa l-kompost li jiċċirkola b'mod predominanti fil-plażma, li jirrappreżenta > 90% tar-radju karbon totali fil-plażma. Wara amministrazzjoni orali fil-bnedmin, cabotegravir jiġi eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu; l-eliminazzjoni mill-kliwi ta' cabotegravir mhux mibdul hija baxxa (< 1% tad-doża). Sebgha u erbghin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa b'hafla cabotegravir mhux mibdul fl-ippurgar. Mhux magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex dovut għal prodott mediċinali mhux assorbit jew eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronide, li jista' jiġi degradat aktar

biex jifforma l-kompost prinċipali fil-lumen tal-musrana. Cabotegravir kien osservat li kien preżenti fil-kampjuni tal-bili duwodenali. Il-metabolit glukuronide kien preżenti wkoll f'xi whud, iżda mhux kollha, mill-kampjuni tal-bili duwodenali. Sebgha u ghoxrin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa fl-awrina, primarjament bħala metabolit tal-glukuronide (75% tar-radjuattività tal-awrina, 20% tad-doża totali).

Cabotegravir mhuwiex inibitur klinikament rilevanti tal-enzimi u t-trasportaturi li ġejjin: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 u UGT2B17, P-gp, BCRP, Pompa tal-esportazzjoni tal-melħ tal-bili (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, trasportatur ta' estrużjoni ta' diversi mediċini u tossini (MATE) 1, MATE 2-K, proteina ta' reżistenza għal ħafna mediċini (Multidrug Resistance Protein - MRP) 2 jew MRP4.

Eliminazzjoni

Cabotegravir għandu *half-life* terminali medja ta' 41 siegħa u clearance apparenti (CL/F) ta' 0.21 L fis-siegħa.

Polimorfizmi

F'meta-analiżi ta' provi ta' parteċipanti b'saħħithom u oħrajn infettati bl-HIV, parteċipanti infettati b'ġenotipi UGT1A1 li ma metabolizzawx cabotegravir sew kellhom żieda medja ta' 1.3- 1.5 darbjet fl-AUC, C_{max} u C_{tau} ta' cabotegravir fi stat fiss meta mqabbla ma' parteċipanti b'ġenotipi assoċjati ma' metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1. Dawn id-differenzi mhumix ikkunsidrati klinikament rilevanti. Ma hemm bżonn l-ebda aġġustament fid-doża f'suġġetti b'polimorfizmi UGT1A1

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tas-sess fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-bażi tas-sess.

Razza

Analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti relatat mar-razza fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-bażi tar-razza.

Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI)

Analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tal-BMI fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-bażi tal-BMI.

Adolexxenti

Analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ma wrew l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponiment bejn l-adolexxenti infettati bl-HIV-1 u l-parteċipanti adulti infettati u mhux infettati bl-HIV-1 mill-programm ta' żvilupp ta' cabotegravir, għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal adolexxenti li jiżnu ≥ 35 kg.

Tabella 9 Parametri farmakokinetiċi mbassra wara cabotegravir orali darba kuljum f'adolexxenti ta' bejn 12 u anqas minn 18-il sena (≥ 35 kg)

Fażi ta' Dożaġġ	Reġimen tad-Doża	Medja Ġeometrika (5, 95 Perċentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{tau} ($\mu\text{g/mL}$)
Lead-in orali ^c	30 mg darba kuljum	193 (106, 346)	14.4 (8.02, 25.5)	5.79 (2.48, 12.6)

^a Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq simulazzjonijiet tal-mudell PK tal-popolazzjoni f'popolazzjoni adolexxenti infettata virtwalment bl-HIV-1 li tiżen bejn 35-156 kg.

^b tau huwa intervall tad-dożaġġ: 24 siegħa wara amministrazzjoni orali

° Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi *lead-in* orali jirrapprezentaw stat fiss.

Il-farmakokinetiċi u r-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta' cabotegravir f'individwi pedjatriċi ta' inqas minn 12-il sena jew li jiżnu inqas minn 35 kg ma ġewx stabbiliti.

Anzjani

Analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ta' cabotegravir ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti relatat mal-età fuq l-esponiment għal cabotegravir. Id-*data* farmakokinetika għal cabotegravir f'suġġetti ta' > 65 sena hija limitata.

Indeboliment tal-kliwi

Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn suġġetti b'indeboliment renali sever (CrCL < 30 mL/min u mhux fuq id-dijalisi) u suġġetti b'saħħithom mqabbla magħhom. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal individwi b'indeboliment renali hafif għal sever (mhux fuq id-dijalisi). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi fuq id-dijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn suġġetti b'indeboliment tal-fwied moderat u suġġetti b'saħħithom mqabbla magħhom. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal individwi b'indeboliment hafif għal sever tal-fwied (Punteġġ Child-Pugh A jew B). L-effett ta' indeboliment tal-fwied sever (Punteġġ Child-Pugh C) fuq il-farmakokinetiċi ta' cabotegravir ma kienx studjat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġenesi u mutaġenesi

Cabotegravir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku bl-użu ta' testijiet *in vitro* f'battery u ċelloli tal-mammiferi kkultivati, u analiżi *in vivo* tal-mikronukleu tal-gerriema. Cabotegravir ma kienx karċinoġeniku fi studji fit-tul fil-ġurdien u l-far.

Studji ta' tossikoloġija riproduttiva

L-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili ma kien osservat fil-firien ikkurati b'cabotegravir f'doži orali sa 1000 mg/kg/kuljum (> 20 darba l-esponiment fil-bnedmin fid-doża massima rakkomandata (MRHD) ta' 30 mg/ġurnata orali).

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali ma kien hemm l-ebda riżultat ta' żvilupp avvers wara l-ġhoti orali ta' cabotegravir lil fniek tqal sa doża tossika materna ta' 2,000 mg/kg/jum (0.66 darbiet l-esponiment fil-bnedmin bl-MRHD orali) jew lil firien tqal f'doži sa 1000 mg/kg/jum (> 30 darba l-esponiment fil-bnedmin bl-MRHD orali). Fil-firien, tibdil fit-tkabbir tal-fetu (tnaqqis fil-piż tal-ġisem) kien osservat f'doża orali ta' 1,000 mg/kg/jum. Studji fuq firien tqal urew li cabotegravir jaqsam il-plaċenta u jista' jiġi misjub fit-tessut tal-fetu.

Fi studji ta' qabel u ta' wara t-twelid (pre- and post-natal - PPN) tal-firien, cabotegravir indotta b'mod riproduttibbli dewmien fil-bidu tat-twelid, u żieda fin-numru ta' mwiela mejta u mwiet tat-twelid b'doża orali ta' 1,000 mg/kg/jum (> 30 darba l-esponiment fil-bnedmin fl-MRHD orali). F'doża aktar baxxa ta' 5 mg/kg/kuljum (madwar 10 darbiet l-esponiment fil-bnedmin bl-MRHD orali) cabotegravir ma kienx assoċjat ma' dewmien tat-twelid jew mortalità tal-friegħ. Fi studji fuq il-fniek u l-firien ma kien hemm l-ebda effett fuq is-sopravivenza meta l-feti ġew imwiela b'ċesarja. Minhabba l-proporzjon ta' esponiment, ir-rilevanza għall-bnedmin mhix magħrufa.

Tossiċità ta' doża ripetuta

L-effett ta' kura fit-tul ta' kuljum b'doži għoljin ta' cabotegravir ġie evalwat fi studji ta' tossiċità ta' doži orali ripetuti fil-firien (26 ġimgha) u fix-xadini (39 ġimgha). Ma kienx hemm reazzjonijiet

avversi relatati mal-medicina f'firien u xadini mogħtija cabotegravir mill-ħalq f' doži sa 1,000 mg/kg/jum jew 500 mg/kg/jum, rispettivament.

Fi studju ta' 14 jum u 28 jum dwar it-tossicità fix-xadini, ġew osservati effetti gastro-intestinali (GI) (telf ta' piż tal-ġisem, emesi, ippurgar mahlul/ilma, u deidrazzjoni minn moderata għal severa) u kienu r-riżultat tal-ġhoti ta' prodott mediċinali lokali (bil-ħalq) u mhux tossicità sistemika.

Fi studju ta' 3 xhur fil-firien, meta cabotegravir ingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (SC) kull xahar (sa 100 mg/kg/doża); injezzjoni IM kull xahar (sa 75 mg/kg/doża) jew injezzjoni SC kull ġimgħa (100 mg/kg/doża), ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi nnutati u l-ebda tossicità ġdida ta' organi fil-mira (f'esponimenti > 49 darba l-esponiment fil-bnedmin fil- MRHD ta' doża IM ta' 600 mg).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose Monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Kisi tal-pillola

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken HDPE bojod (polyethylene ta' densità għolja) magħluqa b'tapp tal-polypropylene reżistenti għat-tfal, b'inforra tas-sigill tas-sħana tal-induzzjoni ffaċċjata tal-polyethylene. Kull flixkun fih 30 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1760/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Italja

Pilloli miksija b'rita

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Spanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' APREUDE fi Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (Marketing Authorisation Holder - MAH) irid jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u l-format tal-materjali edukattivi, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

Biex jissupplimentaw l-attivitajiet ta' rutina ta' minimizzazzjoni tar-riskju, il-materjali edukattivi huma mmirati biex itaffu r-riskji ta' serokonverżjoni tal-HIV, l-iżvilupp ta' reżistenza u żbalji ta' medikazzjoni, inkluż nuqqas ta' konformità tat-trattament f'individwi li jiehdu APREUDE billi jżidu l-għarfien dwar dawn ir-riskji u jipprovdu informazzjoni ta' gwida għal dawk li jippreskrivu u individwi friskju.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn APREUDE huwa mqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-individwi friskju li huma mistennija li jippreskrivu u/jew jużaw APREUDE jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej, li jinkludi dan li ġej:

- Gwida għal min jippreskrivi
- Gwida għal individwi friskju
- Checklist għal min jippreskrivi
- Kartuna biextfakkar l-individwi friskju

Messaġġi ewlenin tal-miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju għal APREUDE għall-Profilassi ta' Qabel l-Espożizzjoni (PrEP) huma deskritti hawn taħt.

Il-gwida għal min jippreskrivi għandu jkun fiha l-elementi li ġejjin:

- Dettalji dwar l-użu ta' APREUDE għal profilassi ta' qabel l-esponiment bħala parti minn strateġija ġenerali ta' prevenzjoni ta' infezzjoni HIV-1 inkluż l-użu ta' miżuri oħra ta' prevenzjoni ta' HIV-1 (bħal pereżempju għarfien dwar l-istatus ta' HIV-1, ittestjar regolari għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment, użu ta' kondoms).
- Nota ta' tfakkir li APREUDE għandu jintuża biss biex jitnaqqas ir-riskju li jaqbad l-HIV-1 f'individwi kkonfermati li huma negattivi għall-HIV.
- L-individwi għandhom jiġu kkonfermati mill-ġdid li huma negattivi għall-HIV f'kull żjara ta' injezzjoni waqt li jkunu qed jiehdu APREUDE għall-profilassi ta' qabel l-esponiment.
- Jekk ikunu preżenti sintomi kliniċi konsistenti ma' infezzjoni virali akuta u hemm suspett ta' esponimenti riċenti (< xahar) għall-HIV-1, l-istatus tal-HIV-1 għandu jiġi kkonfermat mill-ġdid.
- Dettalji dwar ir-riskju potenzjali li tiżviluppa reżistenza għal APREUDE jekk individwu jaqbd l-HIV-1 jew qabel, jew waqt li qed jiehu APREUDE, jew wara t-twaqqif ta' APREUDE.
- Importanza li tinbeda terapija antiretrovirali (ART) fejn ikun hemm HIV-1 f'individwi li huma suspettati jew ikkonfermati b'dijanjozi ta' HIV-1.
- APREUDE ma jikkostitwixxi kors shih ta' ART għat-trattament ta' HIV 1 u mutazzjonijiet ta' reżistenza għall-HIV hargu f'individwi b'infezzjoni HIV 1 mhux misjuba li kienu qed jiehdu biss APREUDE.

- Konsiderazzjoni ta' forum alternattivi ta' PrEP li ma jaġixxix fit-tul wara li titwaqqaf l-injezzjoni ta' APREUDE għal dawk l-individwi li jibqgħu friskju li jaqbadhom l-HIV, li għandha tinbada fi żmien xahrejn mill-injezzjoni finali ta' APREUDE.
- Importanza li pariri jingħataw perjodikament lill-individwi friskju biex jaderixxu b'mod strett mal-iskeda/appuntamenti tad-dożaġġ rakkomandati ta' APREUDE biex jitnaqqas ir-riskju li jaqbadhom l-HIV-1 u l-iżvilupp potenzjali tar-reżistenza.

Iċ-checklist ta' min jippreskrivi għandha tipprovdi tfakkiriet għall-evalwazzjonijiet u l-pariri fiż-żjara inizjali u ta' segwitu, inklużi:

- Test biex jerga' jikkonferma l-istatus negattiv ta' HIV-1 f'kull żjara ta' injezzjoni biex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza għal APREUDE.
- Biex jiġi kkonfermat mill-ġdid l-istatus ta' l-HIV-1, jekk ikunu preżenti sintomi kliniċi konsistenti ma' infezzjoni virali akuta u jkun hemm suspett ta' esponimenti riċenti (< xahar) għal HIV-1.
- Li tinbada terapija antiretrovirali (ART) f'każijiet ta' infezzjoni bl-HIV-1 f'individwi li huma suspettati jew ikkonfermati b'dijanjosi ta' HIV-1.
- Biex tiddiskuti u ttenni l-importanza ta' aderenza mal-iskeda/appuntamenti tad-dożaġġ rakkomandat ta' APREUDE biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni bl-HIV-1 u l-iżvilupp potenzjali tar-reżistenza.
- Biex tiġbor fil-qosor u tistqarr mill-ġdid li APREUDE għall-profilassi ta' qabel l-esponiment hija parti minn strateġija ġenerali ta' prevenzjoni ta' infezzjoni bl-HIV-1 inkluż l-użu ta' miżuri oħra ta' prevenzjoni tal-HIV-1 (bħal pereżempju għarfien tal-istatus tal-HIV-1, ittestjar regolari għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment, użu tal-kondoms).
- Biex tikkonsidra forum alternattivi ta' PrEP li ma jaġixxix fit-tul wara li titwaqqaf l-injezzjoni ta' APREUDE għal dawk l-individwi li jibqgħu friskju li jaqbadhom l-HIV, li għandha tinbada fi żmien xahrejn mill-injezzjoni finali ta' APREUDE.

Il-gwida għal individwi f'riskju għandu jkun fiha l-elementi li ġejjin:

Informazzjoni importanti li l-individwi friskju għandhom ikunu jafu qabel, waqt li qed jieħdu u wara li jwaqqfu APREUDE inkluż:

- Rekwiżiti li APREUDE għall-profilassi ta' qabel l-esponiment hija parti minn strateġija ġenerali ta' prevenzjoni ta' infezzjoni bl-HIV-1 inkluż l-użu ta' miżuri oħra ta' prevenzjoni tal-HIV-1 (bħal pereżempju għarfien tal-istatus tal-HIV-1, ittestjar regolari għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment, użu tal-kondoms).
- Tfakkira li APREUDE għandu jintuża biss biex jitnaqqas ir-riskju li jaqbadhom l-HIV-1 f'individwi kkonfermati li huma negattivi għall-HIV.
- L-individwi għandhom jiġu kkonfermati mill-ġdid li huma negattivi għall-HIV f'kull żjara ta' injezzjoni waqt li jkun qad jieħdu APREUDE għall-profilassi ta' qabel l-esponiment.
- L-importanza li t-tabib jiġi infurmat jekk esponimenti riċenti (< xahar) għall-HIV-1 huma suspettati.
- APREUDE waħdu ma jikkostitwixxix kors sħiħ għat-trattament tal-HIV-1
- Li tiġi żgurata aderenza stretta mal-kors tad-dożaġġ/appuntament biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni bl-HIV-1 u l-iżvilupp potenzjali tar-reżistenza.
- Konsiderazzjoni ta' forum alternattivi ta' PrEP li ma jaġixxix fit-tul wara t-twaqqif ta' APREUDE jekk jibqgħu friskju li jaqbadhom l-HIV.

Karta ta' tfakkira għal Individwi f'riskju għandu jkun fiha l-elementi li ġejjin:

- Id-data taż-żjara tal-individwu għall-injezzjoni li jmiss ta' APREUDE.
- Tfakkir tal-importanza ta' aderenza stretta mal-kors tad-dożaġġ/appuntament biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni bl-HIV-1 u l-iżvilupp potenzjali tar-reżistenza.

- Tfakkira li APRETUDE profilassi ta' qabel l-esponiment hija parti minn strategija ġenerali ta' prevenzjoni ta' infezzjoni bl-HIV-1 inkluż l-użu ta' miżuri oħra ta' prevenzjoni tal-HIV-1 (bħal pereżempju għarfien tal-istatus tal-HIV-1, ittestjar regolari għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment, użu tal-kondoms).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA - INJEZZJONI TA' 600 MG****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apretude 600 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod cabotegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 600 mg cabotegravir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: mannitol, polysorbate 20, macrogol u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod

Kontenut: Kunjett wiehed

Kontenut: 25 kunjett

3 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Iftaħ hawn

Għal użu għal ġol-muskoli

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tiffriżax.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT - INJEZZJONI TA' 600 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Apretude 600 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod
cabotegravir
IM

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

3 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA - PILLOLI****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apretude 30 mg pilloli miksija b'rita
cabotegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg cabotegravir (bhala sodju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate (ara l-Fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1760/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

apretude

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN - PILLOLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apretude 30 mg pilloli miksija b'rita
cabotegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg cabotegravir (bhala sodju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1760/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Apretude 600 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod cabotegravir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellew lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwix elenkati f'dan il-fuljett Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Apretude u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apretude
3. Kif Apretude jingħata
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Apretude
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Apretude u għal xiex jintuza

Apretude fih is-sustanza attiva cabotegravir. Cabotegravir jappartjeni għal grupp ta' mediċini anti-retrovirali msejja inibituri integrase (INIs)

Apretude jintuza biex jgħin fil-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1 f'adulti u adolexxenti li jiżnu mill-inqas 35 kg li huma f'riskju akbar ta' infezzjoni. Din tissejjaħ profilassi ta' qabel l-esponiment: **PrEP** (ara sezzjoni 2).

Għandu jintuza flimkien ma' prattiċi sesswali aktar siguri, bħall-użu tal-kondoms.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apretude

Tużax Apretude:

- jekk inti **allergiku** (*ipersensittiv*) għal cabotegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla f'sezzjoni 6).
- Jekk inti **posittiv għall-HIV** jew ma tafx jekk intix posittiv għall-HIV. Apretude jista' biss inaqqas ir-riskju li jaqbedek HIV qabel ma tkun infettat. **Trid tkun ittestjat** biex jiġi żgurat li int negattiv għall-HIV qabel tiehu Apretude.
- jekk qed **tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:**
 - *carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital* (mediċini li jfejqu l-epilessija u jipprevjenu l-attakki tal-epilessija).
 - *rifampicin* jew *rifapentine* (mediċini li jfejqu xi infezzjonijiet batterjali bħal tuberkulożi).

Dawk il-mediċini jnaqqsu l-effettività ta' Apretude billi jnaqqsu l-ammont ta' Apretude fid-demm.

➔ Jekk taħseb li dawn japplikaw għalik, jew jekk mintix ċert, **kellew lit-tabib.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Billi tiehu Apretude mhux bilfors tipprevjeni infezzjoni bl-HIV.

L-infezzjoni tal-HIV tinfirex b'kuntatt sesswali ma' xi hadd li huwa pożittiv għall-HIV jew permezz ta' trasferiment ta' demm infettat. Avolja Apretude tnaqqas ir-risku li ssir infettat, xorta tista taqbddek l-HIV meta tiehu din il-medicina.

Mizuri oħra li għandhom jittieħdu biex tnaqqas iktar ir-riskju li tiehu l-HIV:

- **Għamel testijiet** għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment meta jghidlek it-tabib tiegħek. Dawn l-infezzjonijiet jagħmluha iktar faċli għal HIV biex jinfettak.
- **Uża kondom** meta jkollok sess orali jew penetrattiv.
- Taqsamx jew tużax mill-ġdid labar jew tagħmir ieħor għall-injezzjoni jew tad-droga.
- Taqsamx oġġetti personali li jista' jkollhom id-demm jew fluwidi tal-ġisem fuqhom (bħal xfafar tal-lehja jew xkupilji tas-sniien).

Iddiskuti mat-tabib tiegħek prekawzjonijiet addizzjonali li hemm bżonn biex tnaqqas iktar ir-riskju li tiehu l-HIV.

Naqqas ir-riskju li tiehu l-HIV:

Hemm riskju ta reżistenza għal din il-medicina jekk issir infettat bl-HIV. Dan ifisser li l-medicina mhux ha tipprevjeni infezzjoni bl-HIV. Biex tnaqqas dan ir-riskju u biex tipprevjeni infezzjoni bl-HIV, huwa importanti li inti:

- **Tattendi l-appuntamenti ppjanati tiegħek** biex tirċievi l-injezzjoni Apretude. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf l-injezzjonijiet, peress li dan jista' jżidlek ir-riskjuli taqbddek infezzjoni bl-HIV. Jekk tiegħek, jew tiehu l-injezzjoni tiegħek ta' Apretude iktar tard milli suppost, ikollok bżonn tiehu medicini jew prekawzjonijiet oħra biex tnaqqas ir-riskju tiegħek li jaqbddek l-HIV u possibbilment tiżviluppa reżistenza virali.
- **agħmel it-test għall-HIV** meta jghidlek it-tabib tiegħek. Trid tkun ittestjat regolarment biex tiżgura li int negattiv għall-HIV waqt li qed tiehu Apretude.
- **ghid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk taħseb li ġejt infettat bl-HIV (jista' jkollok marda li tixbah l-influwenza). Jistgħu jkunu jridu jagħmlu aktar testijiet biex jiżguraw li għadek negattiv għall-HIV.

L-injezzjoni ta' Apretude hija medicina li taħdem fit-tul

Jekk twaqqaf l-injezzjonijiet ta' Apretude, cabotegravir jibqa' fis-sistema tiegħek sa sena jew aktar wara l-aħħar injezzjoni, iżda **dan mhux se jkun biżżejjed biex jiproteġik milli tiġi infettat.**

Huwa importanti li inti tattendi l-appuntamenti ppjanati tiegħek biex tirċievi l-injezzjoni Apretude. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf il-PrEP.

Ladarba jitwaqqfu l-injezzjonijiet ta' Apretude jista' jkollok bżonn tiehu medicini oħra biex tnaqqas ir-riskju li taqbddek infezzjoni bl-HIV jew tuża prekawzjonijiet oħra ta' sess sigur.

Problemi tal-fwied

Avża lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-fwied. Jista' jkollok bżonn tkun immonitorjat aktar mill-qrib. (*Ara wkoll 'Effetti sekondarji mhux komuni' f'sezzjoni 4*).

Adolexxenti

It-tabib tiegħek ser jiddiskuti s-saħħa mentali tiegħek miegħek qabel u waqt li tirċievi Apretude. Avża lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi ta' saħħa mentali. Jista' jkollok bżonn tkun immonitorjat aktar mill-qrib (*Ara wkoll sezzjoni 4*).

Reazzjoni allergika

Apretude fih cabotegravir, li hu inibitur tal-integrace. Inibitui tal-integrace, inkluż cabotegravir, jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensittività eċċessiva*. Trid tkun taf

dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tirċievi Apretude.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f' 'Effetti sekondarji possibbli' f' sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandiex tintuża fi tfal jew adolexxenti li jiżnu inqas minn 35 kg, għax ma gietx studjata f' dawn l-individwi.

Mediċini oħra u Apretude

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw kif taħdem Apretude jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Apretude tista' wkoll taffettwa kif xi mediċini oħra jaħdmu.

Apretude m'għandiex tingħata ma' xi mediċini oħra li jistgħu jaffettwaw kemm il-medicina taħdem tajjeb. (Ara 'Tużax Apretude' f' sezzjoni 2). Dawn jinkludu:

- *carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital* (mediċini li jfejqu l-epilessija u jipprevjenu l-attakki tal-epilessija).
- *rifampicin* jew *rifapentine* (mediċini li jfejqu xi infezzjonijiet batterjali bħal tuberkulożi).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu

- **rifampicin** (biex jfejjaq xi infezzjonijiet batterjali bħal tuberkulożi). Jista' jkun li jkollok bżonn li tirċievi injezzjonijiet ta' Apertude aktar spiss.

➔ **Għid lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek** jekk qed tiehu din il-medicina. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn ta' check-ups addizzjonali.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Apretude mhux rakkomandat matul it-tqala. L-effett ta' Apretude fuq it-tqala mhux magħruf. Kellem lit-tabib tiegħek: jekk inti tista' tinqabad tqila, jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija jew jekk inti tinqabad tqila. Tieqafx tattendi l-appuntamenti tiegħek biex tirċievi Apretude mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek sejjer jikkonsidra l-benefiċċji għalik u r-riskji għat-tarbija tiegħek jekk tibda/tkompli Apretude.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk l-ingredjenti ta Apretude jgħaddux għal tas-sider. Madankollu, cabotegravir, jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider sa 12-il xahar wara l-aħħar injezzjoni ta' Apretude. Jekk inti qegħda tredda', jew taħseb dwar treddigh, iċċekkja mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek sejjer jikkonsidra l-benefiċċji u r-riskji tat-treddigh għalik u għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Apretude jista' jgħiegħlek tistordi u jkollok effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas attent.

➔ **Issuqx u tużax magni** sakemm mintix ċert li ma tkunx affettwat.

3. Kif Apretude jingħata

Din il-medicina tinghata bhala injezzjoni ta' 600 mg. Infermiera jew tabib jaghtuk Apretude fil-muskolu tal-warrani tieghek.

Irid ikollok test tal-HIV negattiv qabel ma tinghata Apretude.

Inti ser tinghata l-ewwel u t-tieni doża ta' Apretude xahar il-bogħod minn xulxin. Wara t-tieni doża, inti ser tinghata Apretude bhala injezzjoni wahda darba kull xahrej.

Qabel ma tibda l-kura b'injezzjonijiet ta' Apretude, inti u t-tabib tieghek tistghu tiddeċiedu li l-ewwel tiehu l-pilloli ta' cabotegravir (imsejjah perjodu *orali ta' lead-in*). Il-perjodu ta' *lead-in* iservi biex inti u t-tabib tieghek tevalwaw jekk huwiex xieraq li tipproċedi bl-injezzjonijiet.

Jekk tiddeċiedi li tibda t-trattament bil-pilloli:

- Ghandek tiehu pillola wahda Apretude ta' 30 mg darba kuljum, bejn wiehed u iehor ghal xahar.
- Ghandu jkollok l-ewwel injezzjoni tieghek dakinhar tal-ahhar pillola jew mhux aktar tard minn 3ijiem wara.
- Wara inti se tirċievi injezzjoni kull xahrej.

Skeda tal-Injezzjoni ghal dożaġġ ta' kull xahrej

Meta	Liema medicina
L-ewwel u t-tieni injezzjoni xahar il-bogħod minn xulxin	Apretude 600 mg
Mit-tielet injezzjoni il-quddiem, kull xahrej	Apretude 600 mg

Jekk tinghata injezzjoni Apretude aktar milli suppost

Tabib jew infermier ser jaghti din il-medicina lilek, għalhekk huwa improbabbli li ser tinghata żżejjed. Jekk inti nkwetat, kellek lit-tabib jew infermier u inti tkun ittrattat skond il-bżonn.

Jekk ma tiehux injezzjoni Apretude

Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatament biex tagħmel appuntament ġdid.

Huwa importanti li żżomm l-appuntamenti ppjanati tieghek regolari biex tirċievi l-injezzjoni tieghek u tnaqqas ir-riskju li jaqbdet l-HIV (ara sezzjoni 2). Kellek lit-tabib tieghek jekk qed taħseb biex twaqqaf Apretude.

Kellek lit-tabib tieghek jekk taħseb li mhux se tkun tista' tirċievi l-injezzjoni tieghek ta' Apretude fil-hin tas-soltu. It-tabib tieghek jista' jirrakkomanda li tiehu l-pilloli cabotegravir minflok, sakemm tkun tista' terġa' tirċievi injezzjoni ta' Apretude.

Tieqafx tirċievi injezzjonijiet ta' Apretude minghajr parir mit-tabib tieghek.

Ibqa' irċievi injezzjonijiet ta' Apretude sakemm jirrakkomanda t-tabib tieghek. Tieqafx sakemm it-tabib tieghek ma jaghtikx parir. Jekk tieqaf u għadek friskju li tiehu l-HIV it-tabib tieghek irid jibdix fuq medicina PrEP oħra fi żmien xahrej mill-ahhar injezzjoni tieghek ta' Apretude.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Apretude fih cabotegravir, li hu inibitur tal-integrace. Inibitui tal-integrace, inkluż cabotegravir, jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensitività eċċessiva*.

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- raxx fil-ġilda
- temperatura għolja (*deni*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- nefħa, xi kultant tal-wiċċ jew ħalq (*angioedema*), li tikkawża diffikultajiet fit-tehid tan-nifs
- ugigh fil-muskoli jew ġogi.

➔ **Ara tabib minnufih.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi biex jagħmel testijiet halli jiċċekkja l-fwied, kliewi jew demm tiegħek, u jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Apretude.

Effetti sekondarji komuni (li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f' 10)

- ugigh ta' ras
- dijarea
- reazzjonijiet fis-sit ta' injezzjoni:
 - Komuni ħafna: ugigh u skumdità, massa iebsa (ebusija), jew għoqla (nodulu)
 - komuni: ħmura (eritema), ħakk (pruriet), nefħa, shana, tnefnim (anestesija) jew tbenġil, (li jistgħu jinkludu telf ta' kulur jew gabra ta' demm taħt il-ġilda)
 - mhux komuni: gabra ta' materja (axxess)
- thossok shun (deni)
- Tibdil fil-funzjoni tal-fwied (żieda fit-transaminase), kif imkejjel f'testijiet tad-demm.

Effetti sekondarji komuni (li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f' 10)

- dipressjoni
- ansjeta'
- ħolm mhux normali
- diffikulta' biex torqod (insomnija)
- sturdament
- thossok imdardar (nawsja)
- rimettar
- ugigh fl-istonku (ugigh fiż-żaqq)
- gass (gass fl-istonku)
- raxx
- ugigh fil-muskoli (majalgja)
- nuqqas ta' enerġija (għeja)
- ġeneralment thossok ma tiflaħx (telqa)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- attentat ta' suwiċidju
- ħsibijiet ta' suwiċidju (partikolarment f' individwi li kellhom id-dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali minn qabel)
- reazzjoni allergika (ipersensittività)
- ħorriqija (urtikarja)
- nefħa (angioedema), xi kultant tal-wiċċ jew ħalq, li tista' tikkawża diffikultajiet fit-tehid tan-nifs
- thossok bi nġhas (somnolenza)
- żieda fil-piż
- thossok stordut, waqt jew wara injezzjoni (reazzjonijiet vasovagali). Dan jista' jwassal għal sturdament.

- ħsara fil-fwied (epatotossicità). Is-sinjali jistgħu jinkludu sfuriġa tal-ġilda u l-abjad tal-ghajnejn, telf ta' aptit, ħakk, sensittività tal-istonku, ippurgar ċar jew awrina skura mhux tas-soltu.
- Żieda fil-bilirubin fid-demem, prodott ta' tkissir taċ-ċelluli ħomor tad-demem, kif imkejjel fit-testijiet tad-demem.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, **kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek**. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** **mnizzla f' [Appendiċi V](#)**.^{*} Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Apretude

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

It-tabib jew l-infermier huma responsabbli biex jaħżnu din il-medicina korrettament.

Tiffriżax.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Apretude

Is-sustanza attiva hi cabotegravir.

Kull kunjett ta' 3mL fih 600 mg cabotegravir.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Mannitol (E421)

Polysorbate 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher Apretude u l-kontenuti tal-pakkett

Cabotegravir huwa suspensjoni bajda għal roża ċar, ippreżentat f'kunjett tal-ħġieġ kannella b'tapp tal-gomma u sigill ta' l-aluminju b'għatu flip-cap tal-plastik.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' XX/SSSS

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Apretude

600 mg

Suspensjoni għall-
injezzjoni li terġi l-mediċina

Cabotegravir

Għal użu għal ġol-muskoli

ISTRUZZJONIJIET

3 mL

Harsa ġenerali

F'kull żjara, hija meħtieġa injezzjoni waħda; cabotegravir 3 mL (600mg).

Cabotegravir hija suspensjoni li m'għandiex bżonn ta' aktar dilwizzjoni jew rikostituizzjoni.

Cabotegravir hi għal użu għal ġol-muskoli biss. Għandha tiġi amministrata fis-siti gluteali.

Nota: Is-sit ventrogluteali huwa rakkomandat.



Informazzjoni għal-hażna

• Il-kundizzjonijiet tal-hażna huma dettaljati fuq il-pakkett.



Tiffriżax.

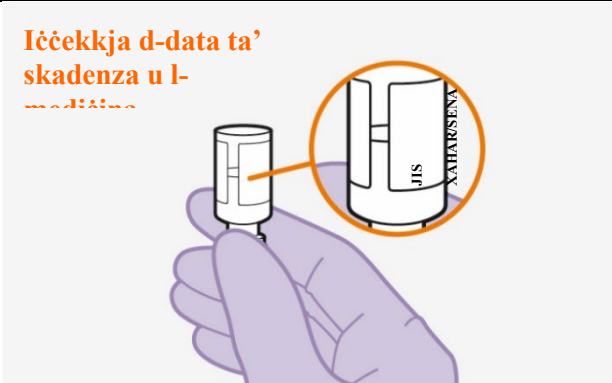
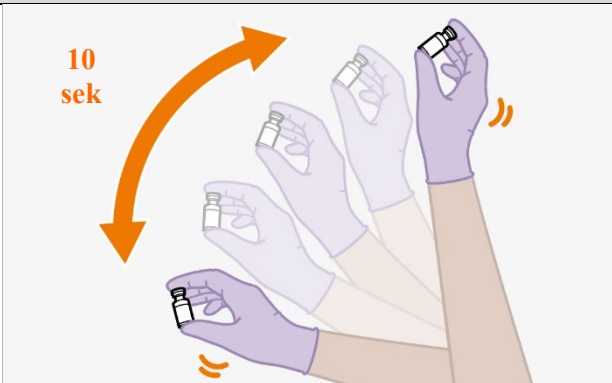
Biex tipprepara l-injezzjoni

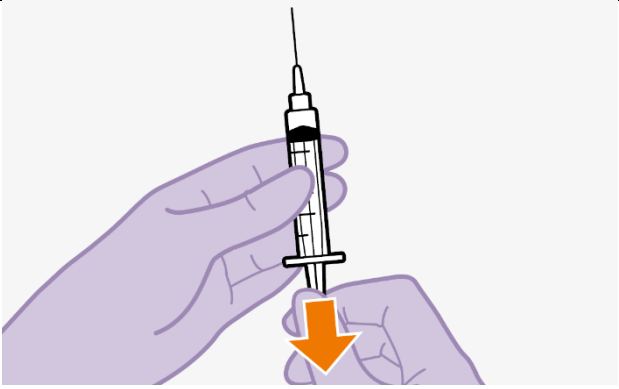
- 1 Luer-Lock siringa (5 mL)
- 1 labra ta' aspirazzjoni Luer-Lock jew apparat ta' aspirazzjoni (biex tiġbed is-suspensjoni)

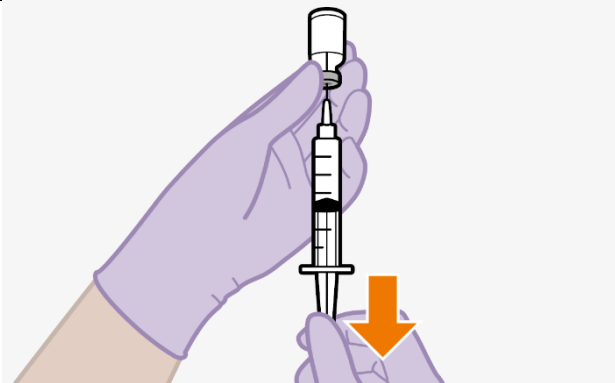
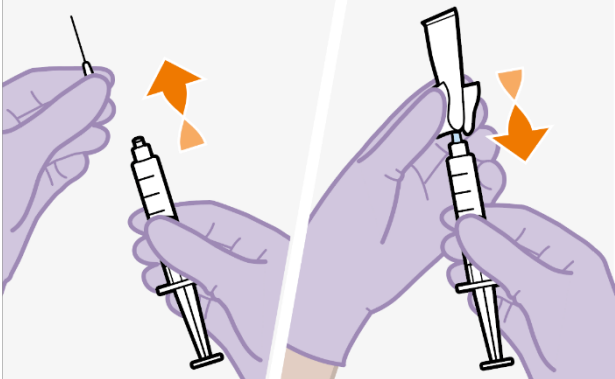
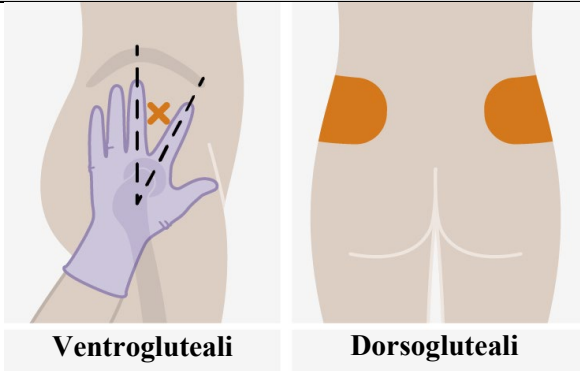
Biex tamministra l-injezzjoni

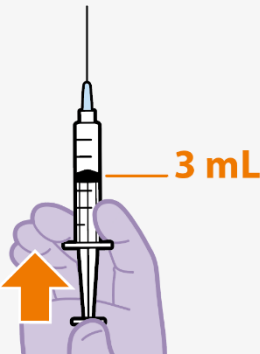

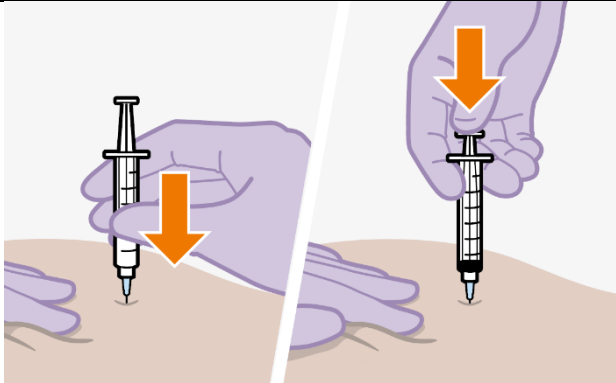
- 1 labra Luer-Lock żejda (uża labra tas-sigurtà jekk disponibbli) ta' gauge 23, 1.5 pulzier

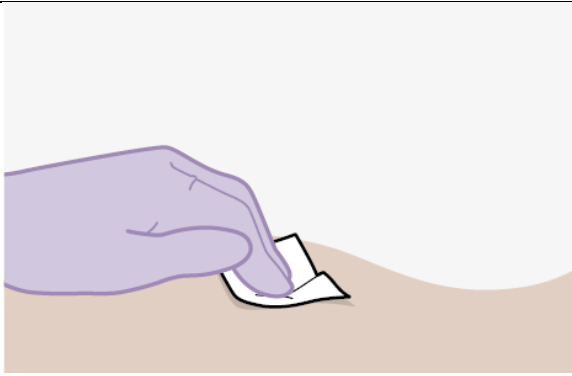
Ikkunsidra l-binja tal-pazjent u uża l-ġudizzju mediku biex tagħżel tul xieraq tal-labra tal-injezzjoni.

Ser ikollok bżonn ukoll	
<ul style="list-style-type: none"> • Ingwanti mhux sterili • 2 swabs tal-alkohol • Garża • Kontenitur adattat għal oġġetti li jaqtgħu 	
Preparazzjoni	
1. Spezzjona l-kunjett	
<p>Iċċekkja d-data ta' skadenza u l-medjina</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Iċċekkja li d-data ta' skadenza <p>Tużax jekk id-data ta' skadenza għaddiet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezzjona l-kunjett. Jekk tista' tara materja barranija, tużax il-prodott. <p>Nota: Il-kunjett cabotegravir għandu sfumatura kannella fuq il-ħġieġ.</p>
2. Hawwad bil-qawwa	
<p>10 sek</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Żomm il-kunjett sew u hawwad bil-qawwa għal 10 sekondi shaħ kif muri. • Aqleb il-kunjett u iċċekkja s-suspensjoni mill-ġdid. Għandha tidher uniformi. Jekk is-suspensjoni mhix uniformi, erga' hawwad il-kunjett. • Huwa normali li tara bżiejaq żgħar tal-arja • Neħhi l-ġhatu mill-kunjett. • Imsaħ it-tapp tal-lasktu bi swab bl-alkohol. <p>Thalli xejn imiss it-tapp tal-lasktu wara li tkun imsaħtu.</p>
3. Ipprepara s-siringa u l-labra	

	<ul style="list-style-type: none"> • Komplj biex tipprepara l-injezzjoni skont il-linji gwida lokali. • Eżempju: waħħal il-labra ta' aspirazzjoni mas-siringa. • Huwa rrakkomandat li tinjetta 1 mL ta' arja fil-kunjett biex tippermetti li jingibed il-volum meħtieġ.
---	--

4. Iġbed id-doża bil-mod	
	<ul style="list-style-type: none"> • Aqleb is-siringa u l-kunjett, u iġbed bil-mod kemm jista' jkun mil-likwidu ġos-siringa. Jista' jkun hemm aktar likwidu mill-ammont tad-doża. <p>Nota: Iċċekkja li s-suspensjoni tidher uniformi u bajda għal roża ċar.</p>
5. Wahhal il-labra tal-injezzjoni	
	<ul style="list-style-type: none"> • Iftaħ billi tqaxxar l-ippakkjar tal-labra parzjalment biex tesponi l-bażi tal-labra. • Waqt li żżomm is-siringa wieqfa, dawwar is-siringa sew fuq il-labra tal-injezzjoni. • Wahhal il-labra tal-injezzjoni. • Nehhi l-ippakkjar tal-labra minn mal-labra.
Injezzjoni	
6. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni	
 <p>Ventrogluteali Dorsogluteali</p>	<p>L-injezzjonijiet għandhom jiġu amministrati fis-siti gluteali. Aghżel mill-oqsma li ġejjin għall-injezzjoni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ventrogluteali (rakkomandat) • Dorsogluteal (kwadrant ta' fuq ta' barra) <p>Nota: Għall-użu intramuskolari gluteali biss. Tinjettax ġol-vini.</p>

7. Nehhi likwidu żejjed	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nehhi l-ghatu tal-labra tal-injezzjoni. • Żomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq. Aghfas il-planger għad-doża ta' 3 mL biex tnehhi likwidu żejjed u kwalunkwe bzieżaq tal-arja. <p>Nota: Naddaf is-sit tal-injezzjoni bi swab tal-alkohol. Halli l-ġilda tinxf qabel ma tkompli.</p>
8. Iġbed il-ġilda	
	<p>Uża t-teknika tal-injezzjoni z-track biex timminimizza t-tnixxija tal-medicina mis-sit tal-injezzjoni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iġbed sew il-ġilda li tkopri s-sit tal-injezzjoni, u ċaqqa b'madwar pulzier (2.5 cm). • Żommha f'din il-pożizzjoni għall-injezzjoni.
9. Injetta d-doża	
	<ul style="list-style-type: none"> • Dahhal il-labra fil-fond shih tagħha, jew fil-fond biżżejjed biex tilhaq il-muskolu. • Waqt li għadek iżżomm il-ġilda mgebbda - aghfas il-planger bil-mod 'l isfel. • Kun żgur li s-siringa tkun vojta. • Nehhi l-labra u erhi l-ġilda mgebbda immedjatament.
10. Evalwa s-sit tal-injezzjoni	



- Applika pressjoni fuq is-sit tal-injezzjoni billi tuża garża.
 - Faxxa żghira tista' tintuża jekk isseħħ fsada.
 - Iddisponi minn labar, siringa u kunjett użati skont il-ligijiet lokali dwar is-saħħa u s-sigurtà.
- Timmassaġġax iż-zona.**

Mistoqsijiet u Tweġibiet

1. Jekk il-pakkett inhażen fil-frigġ, huwa sigur li jissahhan il-kunjett sa temperatura ambjentali aktar malajr?

Għandek tistenna mill-inqas 15-il minuta qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni biex thalli l-medicina tilhaq it-temperatura tal-kamra.

L-aħjar huwa li thalli l-kunjett jasal għat-temperatura tal-kamra b'mod naturali. Madankollu, tista' tuża s-sħana ta' idejk biex thaffef il-ħin tat-tishin, imma kun żgur li l-kunjett ma jitlax aktar minn 30°C.

Tużax metodi oħra biex issahhan.

2. Kemm tista' tithalla l-medicina fis-siringa?

L-aħjar huwa li tinjetta l-medicina (temperatura tal-kamra) kemm jista' jkun malajr wara li tiġbidha. Madankollu, il-medicina tista' tibqa' fis-siringa sa sagħtejn qabel tinjetta.

Jekk il-medicina tibqa' fis-siringa għal aktar minn sagħtejn, is-siringa mimlija u l-labra għandhom jintremew.

3. Għaliex għandi bżonn ninjetta l-arja fil-kunjett?

L-injezzjoni ta' 1 mL ta' arja fil-kunjett tagħmilha aktar faċli biex tiġbed id-doża fis-siringa.

Mingħajr l-arja, xi likwidu jista' jmur lura fil-kunjett aċċidentalment, u jhalli inqas medicina milli suppost fis-siringa.

4. Għaliex huwa rakkomandat l-approċċ tal-amministrazzjoni ventrogluteali?

L-approċċ ventrogluteali, fil-muskolu gluteus medius, huwa rakkomandat minħabba li jinsab 'il bogħod min-nervituri u l-vini jew arterji. Approċċ dorso-gluteali fil-muskolu gluteus maximus huwa aċċettabbli, jekk preferut mill-professjonist tal-kura tas-saħħa. L-injezzjoni m'għandhiex tingħata f'xi sit ieħor.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Apretude 30 mg pilloli miksija b'rita cabotegravir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Apretude u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apretude
3. Kif għandek tiehu Apretude
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Apretude
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Apretude u għal xiex jintuża

Apretude fih is-sustanza attiva cabotegravir. Cabotegravir jappartjeni għal grupp ta' mediċini anti-retrovirali msejja inibituri integrase (INIs)

Apretude jintuża biex jgħin fil-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1 f'adulti u adolexxenti li jiżnu mill-inqas 35 kg li huma f'riskju akbar ta' infezzjoni. Din tissejjaħ **profilassi ta' qabel l-esponiment: PrEP** (ara sezzjoni 2).

Għandu jintuża flimkien ma' prattiċi sesswali aktar siguri, bħall-użu tal-kondoms.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tiehu l-pilloli Apretude qabel ma tingħata injezzjoni ta' Apretude għall-ewwel darba (imsejjah perjodu *orali ta' lead-in*, ara sezzjoni 3).

Jekk qed tingħata l-injezzjonijiet ta' Apretude, iżda ma tkunx tista' tirċievi l-injezzjoni tiegħek, it-tabib tiegħek jista' wkoll jirrakkomanda li tiehu l-pilloli Apretude minflok, sakemm tkun tista' terġa' tirċievi l-injezzjoni (ara sezzjoni 3).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apretude

Tużax Apretude:

- jekk inti **allergiku** (*ipersensittiv*) għal cabotegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla f'sezzjoni 6).
- Jekk inti **posittiv għall-HIV** jew ma tafx jekk intix posittiv għall-HIV. Apretude jista' biss inaqqas ir-riskju li jaqdek HIV qabel ma tkun infettat. **Trid tkun ittestjat** biex jiġi iżgurat li int negattiv għall-HIV qabel tiehu Apretude.
- jekk qed **tiehu xi wahda mill-mediċini li ġejjin:**

- *carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital* (medicini li jfejqu l-epilessija u jipprevjenu l-attakki tal-epilessija).
- *rifampicin jew rifapentine* (medicini li jfejqu xi infezzjonijiet batterjali bħal tuberkulozi).

Dawk il-medicini jnaqqsu l-effettività ta' Apretude billi jnaqqsu l-ammont ta' Apretude fid-demm

➔ Jekk taħseb li dawn japplikaw għalik, jew jekk mintix ċert, **kellem lit-tabib**.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Billi tiehu Apretude mhux bilfors tipprevjeni infezzjoni bl-HIV.

L-infezzjoni tal-HIV tinfirex b'kontatt sesswali ma' xi hadd li huwa pożittiv għall-HIV jew permezz ta' trasferiment ta' demm infettat. Avolja Apretude tnaqqas ir-riskju li ssir infettat, xorta tista taqbdet l-HIV meta tiehu din il-medicina.

Mizuri oħra li għandhom jittiehdu biex tnaqqas iktar ir-riskju li tiehu l-HIV:

- **Għamel testijiet** għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment meta jgħidlek it-tabib tiegħek. Dawn l-infezzjonijiet jagħmluha iktar faċli għal HIV biex jinfettak.
- **Uża kondom** meta jkollok sess orali jew penetrattiv.
- Taqsamx jew tużax mill-ġdid labar jew tagħmir ieħor għall-injezzjoni jew tad-droga.
- Taqsamx oġġetti personali li jista' jkollhom id-demm jew fluwidi tal-ġisem fuqhom (bħal xfafar tal-lehja jew xkupilji tas-snien).

Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet addizzjonali li hemm bżonn biex tnaqqas iktar ir-riskju li tiehu l-HIV.

Naqqas ir-riskju li tiehu l-HIV:

Hemm riskju ta' reżistenza għal din il-medicina jekk issir infettat bl-HIV. Dan ifisser li l-medicina mhux ha tipprevjeni infezzjoni bl-HIV. Biex tnaqqas dan ir-riskju u biex tipprevjeni infezzjoni bl-HIV, huwa importanti li inti:

- **hu l-pilloli Apretude kuljum** biex tnaqqas ir-riskju tiegħek, mhux biss meta taħseb li kont f'riskju ta' infezzjoni bl-HIV. Titlef l-ebda mid-dożi ta' Apretude jew tieqaf teħodha. Dożi nieqsa jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li tiehu infezzjoni bl-HIV.
- **agħmel it-test għall-HIV** meta jgħidlek it-tabib tiegħek. Trid tkun ittestjat regolarment biex tiżgura li int negattiv għall-HIV waqt li qed tiehu Apretude.
- **għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk taħseb li ġejt infettat bl-HIV (jista' jkollok marda li tixbah l-influwenza). Jistgħu jkunu jridu jagħmlu aktar testijiet biex jiżguraw li għadek negattiv għall-HIV.

Problemi tal-fwied

Avża lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-fwied. Jista' jkollok bżonn tkun immonitorjat aktar mill-qrib. (*Ara wkoll 'Effetti sekondarji mhux komuni' f'sezzjoni 4*).

Adolexxenti

It-tabib tiegħek ser jiddiskuti s-saħħa mentali tiegħek miegħek qabel u waqt li tirċievi Apretude. Avża lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi ta' saħħa mentali. Jista' jkollok bżonn tkun immonitorjat aktar mill-qrib (*Ara wkoll sezzjoni 4*).

Reazzjoni allergika

Apretude fih cabotegravir, li hu inibitur tal-integrasi. Inibitui tal-integrasi, inkluż cabotegravir, jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensittività eċċessiva*. Trid tkun taf

dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tirċievi Apretude.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f' 'Effetti sekondarji possibbli' f' sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandiex tintuża fi tfal jew adolexxenti inqas minn 12-il sena jew li jiżnu inqas minn 35 kg, għax ma gietx studjata f'dawn l-individwi.

Mediċini oħra u Apretude

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw kif taħdem Apretude jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Apretude tista' wkoll taffettwa kif xi mediċini oħra jaħdmu.

Apretude m'għandiex tingħata ma' xi mediċini oħra li jistgħu jaffettwaw kemm il-medicina taħdem tajjeb (Ara 'Tużax Apretude' f' sezzjoni 2). Dawn jinkludu:

- *carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital* jew *phenytoin* (mediċini li jfejqu l-epilessija u jipprevjenu l-attakki tal-epilessija).
- *rifampicin* jew *rifapentine* (mediċini li jfejqu xi infezzjonijiet batterjali bħal tuberkulożi).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- **antiaċidi** (mediċini għall-kura ta' indigestjoni u ħruq ta' stonku). Antaċidi jistgħu jwaqqfu l-medicina fil-pilloli Apretude milli tiġi assorbita fil-gisem tiegħek. **Tihux dawn il-mediċini** fis-sagħtejn qabel tiehu Apretude jew għal mill-inqas 4 sigħat wara li teħodha.

➔ **Għid lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu** din il-medicina. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn ta' check-ups addizzjonali.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Apretude mhux rakkomandat matul it-tqala. L-effett ta' Apretude fuq it-tqala mhux magħruf. Kellem lit-tabib tiegħek: jekk inti tista' tinqabad tqila, jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija jew jekk inti tinqabad tqila. It-tabib tiegħek sejjer jikkonsidra l-benefiċċji għalik u r-riskji għat-tarbija tiegħek jekk tibda/tkompli Apretude.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk l-ingredjenti ta Apretude jgħaddux għol-ħalib tas-sider.

Jekk inti qegħda tredda', jew taħseb dwar treddigh, iċċekkja mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek sejjer jikkonsidra l-benefiċċji u r-riskji tat-treddigh għalik u għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Apretude jista' jgħiegħlek tistordi u jkollok effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas attent.

➔ **Issuqx u tużax magni** sakemm mintix ċert li ma tkunx affettwat.

Apretude fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Apretude fih is-sodju

Din il-mediċinala fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'mingħajr sodju'.

3. Kif għandek tiehu Apretude

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Irid ikollok test tal-HIV negattiv qabel tiehu Apretude.

Meta tibda l-kura b'injezzjonijiet ta' Apretude, inti u t-tabib tiegħek tistgħu tiddeċiedu li l-ewwel tibda t-trattament bil-pilloli ta' cabotegravir perjodu orali ta' *lead-in*.

Dan iħalli lit-tabib tiegħek biex jevalwa jekk huwiex xieraq li tipproċedi bl-injezzjonijiet.

Jekk tiddeċiedi li tibda t-trattament bil-pilloli għal-*lead-in* orali:

- Għandek tiehu pillola waħda Apretude ta' 30 mg darba kuljum, bejn wiehied u iehor għal xahar.
- **Wara xahar ta' pilloli**, għandek tirċievi l-ewwel injezzjoni tiegħek dakinhar tal-aħħar pillola jew mhux aktar tard minn 3ijiem wara.
- Wara inti se tirċievi injezzjoni kull xahrejn.

Skeda ta' Lead-in orali

Meta	Liema mediċina
Xahar 1	Pillola ta' 30 mg Apretude darba kuljum
F'xahar 2 u xahar 3	Injezzjoni ta' 600 mg Apretude darba fix-xahar
Xahar 5 'il quddiem	Injezzjoni ta' 600 mg Apretude kull xahrejn

Jekk ma tkunx tista' tirċievi l-injezzjoni Apretude tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek biex tiehu l-pilloli Apretude minflok, sakemm tkun tista' terġa' tirċievi l-injezzjoni

Kif għandek tiehu l-pilloli

Il-pilloli Apretude għandhom jinbelgħu ma' ammont żgħir ta' ilma. Jistgħu jittiehdu mal-jew mingħajr ikel.

Tieħux antiaċidi (mediċini għall-kura ta' indigestjoni u hruq ta' stonku) fis-sagħtejn qabel tiehu Apretude jew għal mill-inqas 4 sigħat wara li teħodha, peress li dan jista' jwaqqaf il-pilloli Apretude milli jiġu assorbiti fil-ġisem tiegħek u jagħmilha inqas effettiva.

Jekk tiehu Apretude aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq pilloli ta' Apretude, **ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir** u inti tiġi kkurat kif meħtieġ. Jekk possibbli, urihom il-flixkun tal-pillola Apretude.

Jekk tinsa tiehu Apretude

Jekk tinnota fi żmien 12-il siegħa mill-hin li s-soltu tiehu Apretude, hu l-pillola li tliet kemm jista' jkun malajr. Jekk tinnota wara 12-il siegħa, imbagħad aqbez dik id-doża u hu d-doża li jmiss bħas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti inqas minn 4 sigħat wara li tiehu Apretude, hu pillola oħra. Jekk tirremetti aktar minn 4 sigħat wara li tiehu Apretude m'għandekx tiehu pillola oħra sad-doża skedata li jmissek.

Tieqafx tiehu Apretude minghajr parir mit-tabib tiegħek

Ibqa' hu Apretude sakemm jirrakkomanda t-tabib tiegħek. Tiegafx sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Apretude fih cabotegravir, li hu inibitur tal-integrace. Inibitui tal-integrace, inkluż cabotegravir, jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensittività eċċessiva*.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- raxx fil-ġilda
- temperatura għolja (*deni*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- nefha, xi kultant tal-wieċ jew ħalq (*angioedema*), li tikkawża diffikultajiet fit-tehid tan-nifs
- ugiġh fil-muskoli jew ġogi.

➔ **Ara tabib minnufih.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi biex jagħmel testijiet halli jiċċekkja l-fwied, kliewi jew demm tiegħek, u jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Apretude.

Effetti sekondarji komuni hafna

(li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'10)

- ugiġh ta' ras
- dijarea
- thossok shun (*deni*)
- tibdil fil-funzjoni tal-fwied (żieda fit-transaminase), kif imkejjel f'testijiet tad-demm.

Effetti sekondarji komuni

(li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f'10)

- dipressjoni
- ansjeta'
- holm mhux normali
- diffikulta' biex torqod (*insomnja*)
- sturdament
- thossok imdardar (*nawsja*)
- rimettar
- ugiġh fl-istonku (*ugigħ fiż-żaqq*)
- gass (*gass fl-istonku*)
- raxx
- ugiġh fil-muskoli (*majalgja*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- ġeneralment thossok ma tiflaħx (*telqa*)

Effetti sekondarji mhux komuni

(li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f'100)

- attentat ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju (partikolarment f' individwi li kellhom id-dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali minn qabel)
- reazzjoni allergika (ipersensittività)
- ħorriqija (urtikarja)
- nefħa (angioedema), xi kultant tal-wiċċ jew ħalq, li tista' tikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs
- tħossok bi nġhas (somnolenza)
- zieda fil-piż
- ħsara fil-fwied (epatotossicità). Is-sinjali jistgħu jinkludu sferija tal-ġilda u l-abjad tal-ġhajnejn, telf ta' aptit, ħakk, sensittività tal-istonku, ippurgar ċar jew awrina skura mhux tas-soltu
- Żieda fil-bilirubin fid-demm, prodott ta' tkissir taċ-ċelluli ħomor tad-demm, kif imkejjel fit-testijiet tad-demm.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, **kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek**. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** **mnizzla f' [Appendiċi V](#)**.^{*} Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Apretude

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma teħtieġx bżonn ta' ħażna f'kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Apretude

Is-sustanza attiva hi cabotegravir. Kull pillola fiha 30 mg cabotegravir.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Qalba tal-pillola

Lactose Monohydrate
Microcrystalline Cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Sodium Starch Glycolate
Magnesium Stearate

Kisi tal-pillola

Hypromellose (E464)
Titanium Dioxide (E171)
Macrogol (E1521)

Kif jidher Apretude u l-kontenuti tal-pakkett

Apretude pilloli miksija b'rita huma bojod, ovali, pilloli miksija b'rita, imnaqqa b' 'SV CTV' fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksija b'rita huma pprovduti fi fliexken magħluqa b' b'ghotjien reżistenti għat-tfal.

Kull flixxun fih 30 pillola miksija b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' XX/SSSS

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.