ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI 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 avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 600 mg cabotegravir fi 3 mL.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod
Suspensjoni minn bajda għal roża ċar.

4. TAGĦRIF 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 jintgħażlu 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).

<u>Pożoloġija</u>

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** **jew** **Wara *lead-in* 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 jitilfu 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 tieħu, 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 cabotegravir (jew terapija alternattiva orali PrEP) għandha tittieħed 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 għal cabotegravir orali.

Id-dożaġġ tal-injezzjoni għandu jerġa' jibda fil-jum li titwaqqaf id-doża cabotegravir 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) cabotegravir orali biex tissostitwixxi injezzjoni

Doži mitlufa	
Hin mill-aħħar injezzjoni	**Rakkomandazzjoni**
Jekk it-tieni injezzjoni tintilef u l-ħin 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-ħin 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 (tneħħija tal-krejatinina ≥60 sa <90 mL/min), moderata (tneħħija tal-krejatinina ≥30 sa <60 mL/min) jew sever (tneħħija tal-krejatinina ≥ 15 sa < 30 mL/min u mhux fuq id-dijalisi [ara sezzjoni 5.2]). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliewi. 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-kliewi, 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 inġibdet fis-siringa, l-injezzjoni għandha tingħata kemm jista' jkun malajr, iżda tista' tibqa' fis-siringa sa sagħtejn. Jekk il-prodott mediċinali jibqa' fis-siringa għal aktar minn sagħtejn, 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 jilħaq il-muskolu gluteus.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi wieħed 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

Strateġija 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 strateġija 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 jaqbdu 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' 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 waqt it-teħid ta' Apretude.

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.

Riskju potenzjali ta' reżistenza

Hemm riskju potenzjali li tiżviluppa reżistenza għal cabotegravir jekk individwu jaqbdu l-HIV-1 jew qabel jew waqt li qed jieħu Apretude, jew wara l-waqfien ta' Apretude (ara Proprjetajiet ta' injezzjoni ta' Apretude li jaħdmu 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' 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.
Individwi li huma djanjostikati bl-HIV-1 għandhom jibdew immedjatament terapija anti-retrovirali (ART).

Apretude waħdu ma jikkostitwixxix kors sħiħ għat-trattament ta' HIV-1 u mutazzjonijiet ta' reżistenza għall-HIV-1 ħarġu 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.

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

Konċentrazzjonijiet 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 jittieħdu, sakemm jew fi kwalunkwe ħin 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 avversi tal-ġilda severi (SCARs)

Ir-reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda, is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati b'mod rari ħafna f'assoċjazzjoni ma' l-għoti ta' cabotegravir.

Fil-ħin tal-preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, cabotegravir għandu jiġi rtirat immedjatament u għandha tiġi kkunsidrata forma alternattiva ta' PrEP (kif xieraq). Jekk il-pazjent żviluppa reazzjoni serja bħal SJS jew TEN bl-użu ta' cabotegravir, it-trattament b'cabotegravir m'għandux jerġa' jinbeda f'dan il-pazjent fl-ebda ħin.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni ma' inibituri ta' integrase inkluż cabotegravir. Dawn ir-reazzjonijiet kienu kkaratteriżżati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali u xi drabi disfunzjoni tal-organi, inkluża ħsara fil-fwied. Apretude u prodotti mediċinali suspettati oħra 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, uġigħ fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet orali, konġuntivite, edema tal-wiċċ, 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).

Epatossiċità

Epatotossiċità 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 ntużat fi studji kliniċi biex tgħin fl-identifikazzjoni ta' individwi li jistgħu jkunu f'riskju ta' epatotossiċità.

Monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju huma rrakkomandati u Apretude għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata l-epatotossiċità, 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 żieda fl-inċidenza ta' mard psikjatriku fl-adolexxenti meta mqabbel ma' suġġetti adulti, minħabba 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 oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' prodotti mediċinali oħra 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-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cabotegravir li jwasslu għal nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 3 hawn taħt). 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' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), madankollu, minħabba 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 μM) u OAT3 (IC_{50}=0.41 μM). Għalhekk, hija rrakkomandata 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 taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni kontra l-ħin bħala "AUC", massimu konċentrazzjoni osservata bħala "Cmax", konċentrazzjoni fi tmiem l-intervall tad-dożaġġ bħala "Cτ").

Tabella 3 Interazzjonijiet tal-mediċina

Prodotti mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi	**Interazzjoni** Bidla fil-medja ġeometrika (%)	**Rakkomandazzjonijiet dwar il-koamministrazzjoni**
Prodotti mediċinali antivirali HIV-1		
Inibitur tar-Reverse Transcriptase mhux nukleosidi: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Apretude meta jinbdew 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 viċeversa. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Apretude jew rilpivirine meta jingħataw flimkien.
Antikonvulsivi		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Indutturi metaboliċi jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. L-użu fl-istess ħin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Antimikobatteriċi		
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-għoti flimkien ta' Apretude ma' rifampicin ma ġewx stabbiliti u l-għoti flimkien ta' Apretude ma' rifampicin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. L-użu fl-istess ħin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 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 ġimgħatejn wara bit-tieni injezzjoni ta' bidu ta' 600 mg u kull xahar, wara, waqt li jkun qed jingħata rifabutin. Meta rifabutin jinbeda fil-ħin 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.
Kontraċettivi orali		
Ethinyl estradiol (EE) u Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 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.

<u>Popolazzjoni pedjatrika</u>
Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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/jitkompla 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 ogħla 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).

Treddigħ

Huwa mistenni li cabotegravir inixxi fil-ħalib uman abbażi ta' *data* fl-annimali, għalkemm dan ma ġiex ikkonfermat fil-bnedmin. Cabotegravir jista' jkun preżenti fil-ħalib 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-ħila biex issuq u tħaddem magni

Individwi għandhom jiġu infurmati li sturdament, ngħas 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%), uġigħ ta' ras (17%) u dijarea (14%).

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

L-SCARs SJS u TEN ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mal-amministrazzjoni ta' cabotegravir (ara sezzjoni 4.4).

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'HTPTN 083, il-ħin medjan fuq prodott ta' studju blinded kien ta' 65 ġimgħa u jumejn (jum sa 156 ġimgħa u ġurnata), b'esponiment totali b'cabotegravir ta' 3270 sena persuna. F'HPTN 084, il-ħin medjan fuq prodott ta' studju blinded kien ta' 64 ġimgħa u ġurnata (jum sa 153 ġimgħa 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 avversi[1]

MedDRA Klassi tas-Sistema tal-Organi (SOC)	**Kategorija tal-frekwenza**	**Reazzjonijiet avversi**
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva*
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ħolm mhux normali Insomnia Dipressjoni Ansjeta'
	Mhux komuni	Attentat ta' suwiċidju; Ħsibijiet ta' suwiċidju (partikolarment f'individwi b'mard psikjatriku pre-eżistenti)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġigħ ta' ras
	Komuni	Sturdament
	Mhux komuni	Ħedla ta' ngħas Reazzjonijiet vasovagali (b'reazzjoni għal injezzjonijiet)
Disturbi gastointestinali	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni	Nawsja Uġigħ addominali[2] Gass fl-istonku Rimettar
Disturbi tal-fwied u tal-marrara	Mhux komuni	Epatotossiċità
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti taħt il-ġilda	Komuni	Raxx[3]
	Mhux komuni	Urtikarja* Anġjoedima*
	Rari ħafna	Sindromu Stevens-Johnson*, nekroliżi epidermali tossika*
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Majalġja

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni[5] Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni[4] (uġigħ[6] u sensittività, nodulu, ebusija)
	Komuni	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni[4] (nefħa, tbenġil, eritema, sħana, ħakk, anestesija) Għeja 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 rrappurtati tar-reazzjonijiet avversi u mhumiex limitati għal dawk meqjusa għall-inqas possibbilment relatati mill-investigatur.
[2] Uġigħ addominali jinkludi t-termini preferuti MedDRA miġbura li ġejjin: uġigħ addominali ta' fuq u uġigħ addominali.
[3]Raxx jinkludi t-termini preferuti MedDRA raggruppati li ġejjin: raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulo-papular, raxx morbilliform, raxx papulari, raxx bil-ħakk.
[4]ISRs elenkati fit-tabella dehru f'2 parteċipanti jew aktar.
[5]Deni jinkludi t-termini preferuti MedDRA miġbura li ġejjin: deni u tħoss is-sħana. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi tad-deni kienu rrappurtati fi żmien ġimgħa mill-injezzjonijiet.
[6]Jista' rari jirriżulta f'disturb temporanju tal-mixi.
*Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

Żieda fil-piż
Fil-ġimgħa 41 u l-ġimgħa 97 f'HPTN 083, il-parteċipanti li rċevew 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-Ġimgħa 41 u l-Ġimgħa 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 minħabba żieda fl-ALT kien: 29 (1%) vs 31 (1%) u minħabba 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 minħabba żieda fl-ALT kienu 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) u ma kien hemm l-ebda waqfien minħabba żieda fl-AST.

Adolexxenti

Fuq il-bażi ta' *data* minn żewġ provi kliniċi multiċentriċi open-label (HPTN 083-01 u HPTN 084-01) f'64 adolexxenti f'riskju li mhux infettati bl-HIV (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 HPTN 083 u HPTN 084.

Ibbażat fuq *data* mill-analiżi tal-Ġimgħa 16 tal-istudju MOCHA f'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=29) meta mqabbel mal-profil ta' sigurtà stabbilit ma' cabotegravir fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 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 jeħel ħafna mal-proteini fil-plażma; għalhekk, id-dijalisi x'aktarx li ma tkunx ta' għajnuna 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-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

Attivita' 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-demm 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 EC_{50} li jvarjaw minn 0.02 nM għal 1.06 nM għall-HIV-1. Il-valuri ta' Cabotegravir EC_{50} 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 EC_{50} ma ġewx osservati matul il-passaġġ ta' 112-il jum tar-razza IIIB. Il-mutazzjonijiet tal-integrase (IN) li ġejjin ħarġu wara li ġie mgħoddi 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-ogħla 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 oħra, 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, seħħew 5 infezzjonijiet inċidentali meta rċevew injezzjonijiet ta' cabotegravir PrEP, li minnhom 4 parteċipanti rċevew injezzjonijiet fil-ħin u parteċipant 1 kellu injezzjoni waħda barra mill-iskeda. Ħames infezzjonijiet inċidentali seħħew ≥ 6 xhur wara l-aħħar doża ta' cabotegravir PrEP. Tlett infezzjonijiet inċidentali seħħew 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 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 rċevew 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'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).

Ħames parteċipanti kisbu l-HIV-1, minkejja injezzjonijiet ta' cabotegravir fil-ħin għal 4 parteċipanti u injezzjoni waħda 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 (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-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 mutazzjoni ta' reżistenza INSTI E138K u Q148K. Fenotip ma setax jiġi ġġenerat.

Wara 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 f'parteċipant li rċieva injezzjonijiet ta' cabotegravir fil-ħin 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, seħħew 2 infezzjonijiet inċidentali waqt li kienu qed jirċievu injezzjonijiet; f'parteċipant wieħed 3 injezzjonijiet ta' cabotegravir ingħataw tard u t-tnejn li huma ma kinux aderenti għal cabotegravir orali.

Żewġ infezzjonijiet inċidentali seħħew wara l-aħħar doża ta' cabotegravir orali; iż-żewġ parteċipanti ma kinux aderenti għal cabotegravir orali. L-ewwel żjara pożittiva għall-HIV seħħet madwar 11-il ġimgħa wara r-reġistrazzjoni għal parteċipant wieħed 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 wieħed 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'żewġ studji kkontrollati *randomised* (1:1), double blind, f'diversi siti, b'żewġ fergħat. L-effikaċja ta' cabotegravir tqabblet 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 plaċebo kuljum, sa 5 ġimgħat, segwita b'injezzjoni intramuskolari ta' cabotegravir (IM) (injezzjoni waħda ta' 600 mg, fix-xahar 1, 2 u kull xahrejn wara u pillola plaċebo kuljum. Parteċipanti *randomised* biex jirċievu TDF/FTC bdew TDF orali 300 mg/FTC 200 mg u plaċebo sa 5 ġimgħat, segwiti minn TDF orali 300 mg/FTC 200 mg kuljum u injezzjoni ta' plaċebo (IM) (3 mL, 20% emulsjoni ta' lipidi injettabbli fix-xhur 1, 2 u kull xahrejn wara).

HPTN 083
F'HTPTN 083, studju ta' non-inferjorità, 4566 raġel cisgeneru u mara transġeneru li jkollhom sess mal-irġiel, ġew *randomised* 1:1 u rċevew 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-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 (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 waħda 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

[1]Wara 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 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 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 Ġimgħa 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-parteċipanti *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 waħda 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

[1]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. 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 parteċipanti *randomised* għall-grupp ta' cabotegravir meta mqabbla ma' parteċipanti *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 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 ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'injezzjonijiet Apretude 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 simili bejn suġġetti b'saħħithom u dawk infettati bl-HIV. Il-varjabilita' 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%. Ġiet osservata varjabilità ogħla bejn is-suġġetti li tvarja minn 65 sa 76% bl-għoti 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]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[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 Cmax tal-injezzjoni inizjali primarjament jirriflettu d-doża orali minħabba li l-injezzjoni inizjali ngħatat fl-istess jum tal-aħħar doża orali; madankollu, il-valuri $AUC_{(0\text{-}tau)}$ 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} (ġimgħa 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 minħabba 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 f'4 sigħat wara doża ta' 0.290 µg/mL, li hija ogħla minn PA-IC90 in-vitro ta' 0.166 µg/mL, u tilħaq konċentrazzjoni massima fil-plażma b'Tmax medjan ta' 7 ijiem. Il-konċentrazzjonijiet fil-mira jinkisbu wara l-injezzjoni intramuskolari inizjali (IM) (ara Tabella 9). Cabotegravir instab fil-plażma sa 52 ġimgħa jew aktar wara l-għoti ta' injezzjoni waħda.

Distribuzzjoni

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

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-radjukarbon totali fil-plażma. Wara amministrazzjoni orali fil-bnedmin, cabotegravir jiġi eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu; l-eliminazzjoni mill-kliewi ta' cabotegravir mhux mibdul hija baxxa (< 1% tad-doża). Sebgħa u erbgħin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa bħala 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 wħud, iżda mhux kollha, mill-kampjuni tal-bili duwodenali. Sebgħa u għoxrin 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

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 ftit inqasfil- proporzjon mad-doża wara injezzjoni IM waħda u ripetuta ta’ dożi 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 jimmetaboliżżawx cabotegravir sew kellhom żieda 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 mhumiex 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-bażi tas-sess.

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

		Medja Ġeometrika (5, 95 Perċentil)[1]		
Fażi ta' Dożaġġ	**Reġimen tad-Doża**	**$AUC_{(0\text{-}tau)}$[2] (µg•h/mL)**	**C_{max} (µg/mL)**	**C_{tau} (µg/mL)**
Lead-in orali[3] (Mhux obbligatorju)	30 mg darba kuljum	203 (136, 320)	11 (7.4, 16.6)	6.4 (4.2,10.5)
Injezzjoni inizjali[4]	600 mg IM Doża Inizjali	2085 (1056, 4259)	11 (7.4, 16.6)	1.9 (0.80, 3.7)
Injezzjoni ta' kull xahrejn[5]	600 mg IM Kull xahrejn	5184 (3511, 7677)	5.1 (3.1, 8.2)	2.5 (1.3, 4.2)

[1] Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq stimi individwali post-hoc minn mudelli PK tal-popolazzjoni kemm f'popolazzjoni adolexxenti infettata bl-HIV-1 (n=147) li tiżen 35.2-98.5 kg kif ukoll f'popolazzjoni adolexxenti mhux infettata bl-HIV (n=62) li tiżen 39.9-167 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 minħabba li l-injezzjoni inizjali ngħatat fl-istess jum tal-aħħar doża orali; madankollu, il-valuri $AUC_{(0\text{-}tau)}$ u C_{tau} jirriflettu l-injezzjoni inizjali.
[5] Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi jirrappreżentaw stat fiss.

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

Anzjani
Analiżi 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-kliewi
Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn suġġetti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejatinina ≥15 sa < 30 mL/min u mhux fuq id-dijalisi) u suġġetti b'saħħithom mqabbla magħhom. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever (mhux fuq id-dijalisi). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi fuq il-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 ħafif 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'batterji u ċelloli tal-mammiferi kkultivati, u analiżi *in vivo* tal-mikronukleu tal-gerriema. Cabotegravir ma kienx karċinoġeniku 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'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-għoti 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 riproduċibbli 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 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 imwielda b'ċesarja. Minħabba 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 ġimgħa) u fix-xadini (39 ġimgħa). Ma kienx hemm reazzjonijiet avversi relatati mal-mediċina 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-tossiċità fix-xadini, ġew osservati effetti gastro-intestinali (GI) (telf ta' piż tal-ġisem, emesi, ippurgar maħlul/ilma, u deidrazzjoni minn moderata għal severa) u kienu r-riżultat tal-għoti ta' prodott mediċinali 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

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 jitħallat 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 ġiet murija għal sagħtejn f'25°C.
Ladarba s-suspensjoni tkun inġibdet fis-siringa, l-injezzjoni għandha tintuża kemm jista' jkun malajr, iżda tista' tinħażen sa sagħtejn. Jekk jinqabżu sagħtejn, il-prodott mediċinali, is-siringa u l-labra għandhom jintremew. Mil-lat mikrobijoloġiku, 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 ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni

Kunjett kannella ta' 3 mL tal-ħġieġ 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-liġijiet 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 bżieżaq tal-arja żgħar.

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://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. GĦAMLA 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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

4. TAGĦRIF 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 jintgħażlu 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).

Pożoloġija

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 cabotegravir (jew terapija alternattiva orali PrEP) 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 għal cabotegravir orali.

Id-dożaġġ ta' l-injezzjoni għandu jerġa' jinbeda fil-jum li jitlesta d-dożaġġ orali ta' cabotegravir 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 jieħu 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 jieħu d-doża li nqabżet u sempliċement jerġa' 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 sigħat wara li jieħu l-pilloli Apretude, l-individwu m'għandux għalfejn jieħu 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 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 (tneħħija tal-krejatinina ≥60 to <90 mL/min), moderat (tneħħija tal-krejatinina ≥30 to <60 mL/min) jew sever (tneħħija tal-krejatinina ≥15 sa < 30 mL/min u mhux fuq id-dijalisi [ara sezzjoni 5.2]). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliewi. 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-kliewi, 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 wieħed 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

Strateġija 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-ħin 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 strateġija 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 jaqbdu 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 strateġija 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 (< 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 jaqbdu l-HIV-1 jew qabel, jew waqt li qed jieħu 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 strateġija 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 jikkostitwixxix kors sħiħ għat-trattament ta' HIV-1 u mutazzjonijiet ta' reżistenza għall-HIV-1 ħarġu f'xi individwi b'infezzjoni HIV-1 mhux magħrufa li kienu qed jieħdu biss Apretude.

Forom alternattivi ta' PrEP għandhom jiġu kkunsidrati wara t-twaqqif ta' cabotegravir għal dawk l-individwi f'riskju 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 avversi tal-ġilda severi (SCARs)

Ir-reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda, is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati b'mod rari ħafna f'assoċjazzjoni ma' l-għoti ta' cabotegravir.

Fil-ħin tal-preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, cabotegravir għandu jiġi rtirat immedjatament u għandha tiġi kkunsidrata forma alternattiva ta' PrEP (kif xieraq). Jekk il-pazjent żviluppa reazzjoni serja bħal SJS jew TEN bl-użu ta' cabotegravir, it-trattament b'cabotegravir m'għandux jerġa' jinbeda f'dan il-pazjent fl-ebda ħin.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni ma' inibituri ta' integrase inkluż cabotegravir. Dawn ir-reazzjonijiet kienu kkaratteriżżati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali u xi drabi disfunzjoni tal-organi, inkluża ħsara fil-fwied. Apretude u prodotti mediċinali suspettati oħra 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, uġigħ fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet orali, konġuntivite, edema tal-wiċċ, 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).

Epatossiċità

Epatotossiċità 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 ntużat fi studji kliniċi biex tgħin fl-identifikazzjoni ta' individwi li jistgħu jkunu f'riskju ta' epatotossiċità.

Monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju huma rrakkomandati u Apretude għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata, l-epatotossiċità, u l-individwi jiġu mmaniġġjati 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, minħabba 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 pilloli ta' Apretude jiġu preskritti ma' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsulha l-esponiment (ara sezzjoni 4.5).

Antiaċidi li fihom katjoni polivalenti huma rakkomandati li jittieħdu mill-inqas sagħtejn qabel u 4 sigħat wara li jittieħdu 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' aġenti 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 taħt). 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' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), madankollu, minħabba 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 μM) u OAT3 (IC_{50}=0.41 μM). 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-dħul, 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 "↔", żona taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni kontra l-ħin bħala "AUC", massimu konċentrazzjoni osservata bħala "C_{max}", konċentrazzjoni fi tmiem l-intervall tad-dożaġġ bħala "Cτ").

Tabella 2 Interazzjonijiet tal-mediċina

Prodotti mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi	**Interazzjoni** Bidla fil-medja ġeometrika (%)	**Rakkomandazzjonijiet dwar il-koamministrazzjoni**
Prodotti mediċinali antivirali HIV-1		
Inibitur tar-Reverse Transcriptase mhux nukleosidi: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 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% C_{max} ↓ 4% C_{τ} ↓ 8%	Rilpivirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir jew viċeversa. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Apretude jew rilpivirine meta jingħataw flimkien.
Antikonvulsivi		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Indutturi metaboliċi jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. L-użu fl-istess ħin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Antiaċidi		
Antiaċidi (eż. manjeżju, aluminju, jew kalċju)	Cabotegravir ↓	L-għoti 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).
Antimikobatteriċi		
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-għoti flimkien ta' Apretude ma' rifampicin ma ġewx stabbiliti u l-għoti flimkien ta' Apretude ma' rifampicin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir, l-użu fl-istess ħin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 26%	Rifabutin ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cabotegravir. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża.
Kontraċettivi orali		
Ethinyl estradiol (EE) u Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5%	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 mhu meħtieġ meta jingħataw flimkien ma' pilloli Apretude.

	Cτ ↑ 7%	

Popolazzjoni pedjatrika
Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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 fniek tqal iżda esponimenti ogħla mid-doża terapewtika wrew tossiċità riproduttiva fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza għat-tqala umana mhix magħrufa.

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

Treddigħ

Huwa mistenni li cabotegravir inixxi fil-ħalib 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-ħila biex issuq u tħaddem magni

Individwi għandhom jiġu infurmati li sturdament, ngħas u għeja ġew irrappurtati waqt kura b'pilloli ta' Apretude. L-istatus kliniku tal-individwu u l-profil tar-reazzjonijiet avversi tal-pilloli 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: uġigħ ta' ras (17%) u dijarea (14%).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati ta' spiss f'HPTN 084 kienu: uġigħ ta' ras (23%) u żieda fit-tramsaminase (19%).

L-SCARs SJS u TEN ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mal-amministrazzjoni ta' cabotegravir (ara sezzjoni 4.4).

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'HTPTN 083, il-ħin medjan fuq prodott ta' studju blinded kien ta' 65 ġimgħa u jumejn (jum sa 156 ġimgħa u ġurnata), b'esponiment totali b'cabotegravir ta' 3231 sena persuna. F'HPTN 084, il-ħin medjan fuq prodott ta' studju blinded kien ta' 64 ġimgħa u ġurnata (jum sa 153 ġimgħa 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*
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ħolm mhux normali Insomnia Dipressjoni Ansjeta'
	Mhux komuni	Attentat ta' suwiċidju; Ħsibijiet ta' suwiċidju (partikolarment f'individwi b'mard psikjatriku pre-eżistenti)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġigħ ta' ras
	Komuni	Sturdament
	Mhux komuni	Ħedla ta' ngħas
Disturbi gastointestinali	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni	Nawsja Uġigħ addominali[1] Gass fl-istonku Rimettar
Disturbi tal-fwied u tal-marrara	Mhux komuni	Epatotossiċità
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti taħt il-ġilda	Komuni	Raxx[2]
	Mhux komuni	Urtikarja* Anġjoedima*
	Rari ħafna	Sindromu Stevens-Johnson*, nekroliżi epidermali tossika*
Disturbi muskolu-skeletriċi 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-demm

[1] Uġigħ addominali jinkludi t-termini preferuti MedDRA miġbura li ġejjin: uġigħ addominali ta' fuq u uġigħ addominali.
[2]Raxx jinkludi t-termini preferuti MedDRA raggruppati li ġejjin: raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulo-papular, raxx morbilliform, raxx papulari, raxx bil-ħakk.
[3]Deni jinkludi t-termini preferuti MedDRA miġbura li ġejjin: deni u tħoss is-sħana.
*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-parteċipanti li rċevew 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-Ġimgħa 41 u l-Ġimgħa 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 minħabba żieda fl-ALT kien: 29 (1%) vs 31 (1%) u minħabba 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 minħabba żieda fl-ALT kienu 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) u ma kien hemm l-ebda waqfien minħabba żieda fl-AST.

Adolexxenti

Fuq il-bażi ta' *data* minn żewġ provi kliniċi multiċentriċi open-label (HPTN 083-01 u HPTN 084-01) f'64 adolexxenti f'riskju li mhux infettati bl-HIV (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-Ġimgħa 16 tal-istudju MOCHA f' 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=29) meta mqabbel mal-profil ta' sigurtà stabbilit ma' cabotegravir fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 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 jeħel ħafna mal-proteini fil-plażma; għalhekk, id-dijalisi x'aktarx li ma tkunx ta' għajnuna 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

Attivita' 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-demm 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 EC_{50} li jvarjaw minn 0.02 nM għal 1.06 nM għall-HIV-1. Il-valuri ta' Cabotegravir EC_{50} kontra tliet iżolati kliniċi tal-HIV-2 varjaw minn 0.10 nM sa 0.14 nM.

Attività antivirali flimkien ma' prodotti mediċinali antivirali 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 EC_{50} ma ġewx osservati matul il-passaġġ ta' 112-il jum tar-razza IIIB. Il-mutazzjonijiet tal-integrase (IN) li ġejjin ħarġu wara li ġie mgħoddi 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-ogħla 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 oħra, 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, seħħew 5 infezzjonijiet inċidentali meta rċevew injezzjonijiet ta' cabotegravir PrEP, li minnhom 4 parteċipanti rċevew injezzjonijiet fil-ħin u parteċipant 1 kellu injezzjoni waħda barra mill-iskeda. Ħames infezzjonijiet inċidentali seħħew ≥ 6 xhur wara l-aħħar doża ta’ cabotegravir PrEP. Tlett infezzjonijiet inċidentali seħħew 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 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 rċevew 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'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).

Ħames parteċipanti kisbu l-HIV-1, minkejja injezzjonijiet ta' cabotegravir fil-ħin għal 4 parteċipanti u injezzjoni waħda 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 (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-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 mutazzjoni ta' reżistenza INSTI E138K u Q148K. Fenotip ma setax jiġi ġġenerat.

Wara 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 f'parteċipant li rċieva injezzjonijiet ta' cabotegravir fil-ħin 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, seħħew 2 infezzjonijiet inċidentali waqt li kienu qed jirċievu injezzjonijiet; f'parteċipant wieħed 3 injezzjonijiet ta' cabotegravir ingħataw tard u t-tnejn li huma ma kinux aderenti għal cabotegravir orali.

Żewġ infezzjonijiet inċidentali seħħew wara l-aħħar doża ta' cabotegravir orali; iż-żewġ parteċipanti ma kinux aderenti għal cabotegravir orali. L-ewwel żjara pożittiva għall-HIV seħħet madwar 11-il ġimgħa wara r-reġistrazzjoni għal parteċipant wieħed 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 wieħed 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'żewġ studji kkontrollati *randomised* (1:1), double blind, f'diversi siti, b'żewġ fergħat. L-effikaċja ta' cabotegravir tqabblet 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 plaċebo kuljum, sa 5 ġimgħat, segwita b'injezzjoni intramuskolari ta' cabotegravir (IM) (injezzjoni waħda ta' 600 mg, fix-xahar 1, 2 u kull xahrejn wara u pillola plaċebo kuljum. Parteċipanti *randomised* biex jirċievu TDF/FTC bdew TDF orali 300 mg/FTC 200 mg u plaċebo sa 5 ġimgħat, segwiti minn TDF orali 300 mg/FTC 200 mg kuljum u injezzjoni ta' plaċebo (IM) (3 mL, 20% emulsjoni ta' lipidi injettabbli fix-xhur 1, 2 u kull xahrejn wara).

HPTN 083
F'HTPTN 083, studju ta' non-inferjorità, 4566 raġel cisgeneru u mara transġeneru li jkollhom sess mal-irġiel, ġew *randomised* 1:1 u rċevew 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-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 mbagħad 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

[1]Wara 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 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'HTPTN 084, studju ta' superjorita', 3224 nisa cisgender ġew *randomised* 1:1 u rċevew jew cabotegravir (n=1614) jew TDF/FTC (n=1610) bħala prodotti mediċinali ta' studju blinded sa Ġimgħa 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-parteċipanti *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**
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

[1]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. 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 parteċipanti *randomised* għall-grupp ta' cabotegravir meta mqabbla ma' parteċipanti *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 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 ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'pilloli Apretude 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-varjabilita' 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 ħdan 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 Perċentil)[1]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[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' jigi amministrat mal-jew mingħajr ikel Il-bijodisponibilità ta' cabotegravir hija indipendenti mill-kontenut ta' l-ikla: ikliet b'ħafna xaħam żiedu l-$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ ta' cabotegravir b'14% u żiedu C_{max} b'14% meta mqabbla mal-kundizzjonijiet ta' sawm. Dawn iż-żiediet mhumiex klinikament sinjifikanti.

Il-bijodisponibilita' assoluta ta cabotegravir ma ġietx stabbilita.

Distribuzzjoni

Cabotegravir jeħel ħafna (> 99%) mal-proteini tal-plażma umana, abbażi ta' *data in vitro*. Wara l-għoti ta' pilloli orali, il-volum ta' distribuzzjoni orali apparenti medju (Vz/F) fil-plażma kien 12.3 L. Fil-bnedmin, l-istima tal-plażma cabotegravir Vc/F kienet 5.27 L u Vp/F kienet 2.43 L. Dawn l-istimi tal-volum, flimkien mal-assunzjoni ta' F għoli, jissuġġerixxu xi distribuzzjoni ta' cabotegravir għall-ispazju extraċellulari.

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-radjukarbon totali fil-plażma. Wara amministrazzjoni orali fil-bnedmin, cabotegravir jiġi eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu; l-eliminazzjoni mill-kliewi ta' cabotegravir mhux mibdul hija baxxa (< 1% tad-doża). Sebgħa u erbgħin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa bħala 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 wħud, iżda mhux kollha, mill-kampjuni tal-bili duwodenali. Sebgħa u għoxrin 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.

Polimorfiżmi
F'meta-analiżi ta' provi ta' parteċipanti b'saħħithom u oħrajn infettati bl-HIV, parteċipanti infettati b'ġenotipi UGT1A1 li ma metaboliżżawx cabotegravir sew kellhom żieda medja ta' 1.3- 1.5 darbiet fl-AUC, C_{max} u C_{tau} ta' cabotegravir fi stat fiss meta mqabbla ma' parteċipanti b'ġenotipi assoċjati ma' metaboliżmu normali permezz ta' UGT1A1. Dawn id-differenzi mhumiex ikkunsidrati klinikament rilevanti. Ma hemm bżonn l-ebda aġġustament fid-doża f'suġġetti b'polimorfiżmi 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 il-parteċipanti adolexxenti 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 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]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{tau} (µg/mL)
Lead-in orali[c]	30 mg darba kuljum	203 (136, 320)	11 (7.4, 16.6)	6.4 (4.2, 10.5)

[a] Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq stimi individwali post-hoc minn -mudelli PK tal-popolazzjoni kemm f'popolazzjoni adolexxenti infettata bl-HIV-1 (n=147) li tiżen 35.2--98.5 kg kif ukoll f'popolazzjoni adolexxenti mhux infettata bl-HIV (n=62) li tiżen 39.9-167 kg.

[b] tau huwa intervall tad-dożaġġ: 24 siegħa wara amministrazzjoni orali
[c] Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi *lead-in* orali jirrappreżentaw stat fiss.

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

Indeboliment tal-kliewi
Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn suġġetti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejatinina ≥15 sa < 30 mL/min u mhux fuq id-dijalisi) u suġġetti b'saħħithom mqabbla magħhom. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever (mhux fuq id-dijalisi). Cabotegravir ma ġiex studjat f'individwi fuq il-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 ħafif 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'batterji 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'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-għoti 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 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 riproduċibbli 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 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 imwielda b'ċesarja. Minħabba 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 ġimgħa) u fix-xadini (39 ġimgħa). Ma kienx hemm reazzjonijiet avversi relatati mal-mediċina 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-tossiċità fix-xadini, ġew osservati effetti gastro-intestinali (GI) (telf ta' piż tal-ġisem, emesi, ippurgar maħlul/ilma, u deidrazzjoni minn moderata għal severa) u kienu r-riżultat tal-għoti ta' prodott mediċinali 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. TAGĦRIF 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-siġill tas-sħana tal-induzzjoni ffaċċjata tal-polyethylene. Kull flixkun fih 30 pillola miksija b'rita.

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-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/23/1760/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina 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-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-mediċini.

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

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

Qabel it-tnedija ta' APRETUDE 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 jieħdu APRETUDE billi jżidu l-għarfien dwar dawn ir-riskji u jipprovdu informazzjoni ta' gwida għal dawk li jippreskrivu u individwi f'riskju.

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

  - Gwida għal min jippreskrivi
  - Gwida għal individwi f'riskju
  - Checklist għal min jippreskrivi
  - Kartuna biextfakkar l-individwi f'riskju

Messaġġi ewlenin tal-miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju għal APRETUDE 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' APRETUDE 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 APRETUDE 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 jieħdu APRETUDE 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 APRETUDE jekk individwu jaqbdu l-HIV-1 jew qabel, jew waqt li qed jieħu APRETUDE, jew wara t-twaqqif ta' APRETUDE.
- Importanza li tinbeda terapija antiretrovirali (ART) fejn ikun hemm HIV-1 f'individwi li huma suspettati jew ikkonfermati b'dijanjosi ta' HIV-1.
- APRETUDE ma jikkostitwixxix kors sħiħ ta'ART għat-trattament ta' HIV 1 u mutazzjonijiet ta' reżistenza għall-HIV ħarġu f'individwi b'infezzjoni HIV 1 mhux misjuba li kienu qed jieħdu biss APRETUDE.

- Konsiderazzjoni ta' forom alternattivi ta' PrEP li ma jaġixxix fit-tul wara li titwaqqaf l-injezzjoni ta' APRETUDE għal dawk l-individwi li jibqgħu f'riskju li jaqbadhom l-HIV, li għandha tinbeda fi żmien xahrejn mill-injezzjoni finali ta' APRETUDE.
- Importanza li pariri jingħataw perjodikament lill-individwi f'riskju biex jaderixxu b'mod strett mal-iskeda/appuntamenti tad-dożaġġ rakkomandati ta' APRETUDE 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 jerġa' jikkonferma l-istatus negattiv ta' HIV-1 f'kull żjara ta' injezzjoni biex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza għal APRETUDE.
- 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 tinbeda 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' APRETUDE biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni bl-HIV-1 u l-iżvilupp potenzjali tar-reżistenza.
- Biex tiġbor fil-qosor u tistqarr mill-ġdid li APRETUDE 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 forom alternattivi ta' PrEP li ma jaġixxix fit-tul wara li titwaqqaf l-injezzjoni ta' APRETUDE għal dawk l-individwi li jibqgħu f'riskju li jaqbadhom l-HIV, li għandha tinbeda fi żmien xahrejn mill-injezzjoni finali ta' APRETUDE.

Il-gwida għal individwi f'riskju għandu jkun fiha l-elementi li ġejjin:
Informazzjoni importanti li l-individwi f'riskju għandhom ikunu jafu qabel, waqt li qed jieħdu u wara li jwaqqfu APRETUDE inkluż:
- Rekwiżiti li APRETUDE 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 APRETUDE 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 jkunu qed jieħdu APRETUDE għall-profilassi ta' qabel l-esponiment.
- L-importanza li t-tabib jiġi infurmat jekk esponimenti riċenti (< xahar) għall-HIV-1 huma suspettati.
- APRETUDE 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' forom alternattivi ta' PrEP li ma jaġixxix fit-tul wara t-twaqqif ta' APRETUDE jekk jibqgħu f'riskju 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' APRETUDE.
- 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 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).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA - INJEZZJONI TA' 600 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apretude 600 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod
Kontenut: Kunjett wieħed
Kontenut: 25 kunjett
3 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-muskoli

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Tiffriżax.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT - INJEZZJONI TA' 600 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

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

3 ml

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU 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 (bħala sodju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/23/1760/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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

TAGĦRIF LI GĦANDU 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 (bħala sodju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/23/1760/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Apretude 600 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terħi 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 tieħu 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-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex 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 tieħu Apretude
3. Kif Apretude jingħata
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen 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 msejħa 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.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Apretude

Tużax Apretude:
- jekk qatt żviluppajt raxx qawwi tal-ġilda, tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew feriti fil-ħalq.
- jekk inti **allerġiku** (*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-risku li jaqbdek HIV qabel ma tkun infettat. **Trid tkun ittestjat** biex jiġi żgurat li int negattiv għall-HIV qabel tieħu Apretude.
- jekk qed **tieħu 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 tuberkuloži).

Dawk il-mediċini jnaqqsu l-effettivita' 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 tieħu Apretude mhux bilfors tipprevjeni infezzjoni bl-HIV.

L-infezzjoni tal-HIV tinfirex b'kuntatt sesswali ma' xi ħadd li huwa pożittiv għall-HIV jew permezz ta' trasferiment ta' demm infettat. Avolja Apretude tnaqqas ir-risku li ssir infettat, xorta tista taqbdek l-HIV meta tieħu din il-mediċina.
Miżuri oħra li għandhom jittieħdu biex tnaqqas iktar ir-riskju li tieħu l-HIV:

- **Għamel testijiet** għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment meta jgħidlek it-tabib tiegħek. Dawn l-infezzjonijiet jagħmluha iktar faċili 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-leħja jew xkupilji tas-snien).

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

Naqqas ir-riskju li tieħu l-HIV:

Hemm riskju ta reżistenza għal din il-mediċina jekk issir infettat bl-HIV. Dan ifisser li l-mediċina mhux ħa tipprevjeni infezzjoni bl-HIV. Biex tnaqqas dan ir-riskju u biex tipprevjeni infezzjoni bl-HIV, huwa mportanti 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 taqbdek infezzjoni bl-HIV. Jekk tieqaf, jew tieħu l-injezzjoni tiegħek ta' Apretude iktar tard milli suppost, ikollok bżonn tieħu mediċini jew prekawzjonijiet oħra biex tnaqqas ir-riskju tiegħek li jaqbdek l-HIV u possibbilment tiżviluppa reżistenza virali.

- **agħmel it-test għall-HIV** meta jgħidlek it-tabib tiegħek. Trid tkun ittestjat regolarment biex tiżgura li int negattiv għall-HIV waqt li qed tieħu 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.

L-injezzjoni ta' Apretude hija mediċina 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 jipproteġik 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 tieħu mediċini oħra biex tnaqqas ir-riskju li taqbdek 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 severa tal-ġilda:
Ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika, ġew irrappurtati b'mod rari ħafna f'assoċjazzjoni ma' Apretude. Ieqaf milli tuża Apretude u fittex attenzjoni

medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda.

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

Reazzjoni allerġika
Apretude fih cabotegravir, li hu inibitur tal-integrase. Inibitui tal-integrase, inkluż cabotegravir, jistgħu jikkawżaw reazzjoni allerġika 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-mediċina m'għandiex tintuża fi tfal jew adolexxenti li jiżnu inqas minn 35 kg, għax ma ġietx studjata f'dawn l-individwi.

Mediċini oħra u Apretude
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu 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-mediċina 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 tuberkuloži).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu
- **rifampicin** (biex jfejjaq xi infezzjonijiet batterjali bħal tuberkuloži). Jista' jkun li jkollok bżonn li tirċievi injezzjonijiet ta' Apertude aktar spiss.

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

Tqala u treddigħ

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

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.

Treddigħ
Mhuwiex magħruf jekk l-ingredjenti ta Apretude jgħaddux ġol-ħalib 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 treddigħ, iċċekkja mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek sejjer jikkonsidra l-benefiċċji u r-riskji tat-treddigħ għalik u għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Apretude jista' jġiegħlek 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-mediċina tingħata bħala injezzjoni ta'600 mg. Infermiera jew tabib jagħtuk Apretude fil-muskolu tal-warrani tiegħek.

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

Inti ser tingħata l-ewwel u t-tieni doża ta'Apretude xahar il-bogħod minn xulxin. Wara t-tieni doża, inti ser tingħata Apretude bħala injezzjoni waħda darba kull xahrejn.

Qabel ma tibda l-kura b'injezzjonijiet ta' Apretude, inti u t-tabib tiegħek tistgħu tiddeċiedu li l-ewwel tieħu l-pilloli ta' cabotegravir (imsejjaħ 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:

- Għandek tieħu pillola waħda Apretude ta' 30 mg darba kuljum, bejn wieħed u ieħor għal xahar.
- Għandu jkollok l-ewwel injezzjoni tiegħek dakinhar tal-aħħar pillola jew mhux aktar tard minn 3ijiem wara.
- Wara inti se tirċievi injezzjoni kull xahrejn.

Skeda tal-Injezzjoni għal dożaġġ ta' kull xahrejn

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

Jekk tingħata injezzjoni Apretude aktar milli suppost
Tabib jew infermier ser jagħti din il-mediċina lilek, għalhekk huwa improbabbli li ser tingħata żżejjed. Jekk inti nkwetat, kellem lit-tabib jew infermier u inti tkun ittrattat skond il-bżonn.

Jekk ma tieħux injezzjoni Apretude
Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament biex tagħmel appuntament ġdid.
Huwa importanti li żżomm l-appuntamenti ppjanati tiegħek regolari biex tirċievi l-injezzjoni tiegħek u tnaqqas ir-riskju li jaqbdek l-HIV (ara sezzjoni 2). Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf Apretude.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li mhux se tkun tista' tirċievi l-injezzjoni tiegħek ta' Apretude fil-ħin tas-soltu. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tieħu l-pilloli cabotegravir minflok, sakemm tkun tista' terġa' tirċievi injezzjoni ta' Apretude.

Tieqafx tirċievi injezzjonijiet ta' Apretude mingħajr parir mit-tabib tiegħek.
Ibqa' irċievi injezzjonijiet ta' Apretude sakemm jirrakkomanda t-tabib tiegħek. Tieqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir. Jekk tieqaf u għadek f'riskju li tieħu l-HIV it-tabib tiegħek irid jibdik fuq mediċina PrEP oħra fi żmien xahrejn mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Apretude.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ieqaf milli tuża Apretude u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- irqajja ħamranin mhux elevati, qishom mira jew ċirkolari fuq it-tronk, ħafna drabi b'folji ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-gerżuma, tal-imnieħer, tal-ġenitali u tal-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jiġu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu l-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika). Dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda huma rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna **waħda minn kull 10,000**).

Reazzjonijiet allerġiċi

Apretude fih cabotegravir, li hu inibitur tal-integrase. Inibitui tal-integrase, inkluż cabotegravir, jistgħu jikkawżaw reazzjoni allerġika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensittività 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 (*angjoedema*), li tikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs
- ugigħ fil-muskoli jew ġogi.

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

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

- uġigħ ta' ras
- dijarea
- reazzjonijiet fis-sit ta' injezzjoni:
  - Komuni ħafna: uġigħ (li rari jista' jinkludi diffikultà temporanja fil-mixi) u skumdità, massa iebsa (ebusija), jew għoqla (nodulu)
  - komuni: ħmura (eritema), ħakk (pruriet), nefħa, sħana, tnemnim (anestesija) jew tbenġil, (li jistgħu jinkludu telf ta' kulur jew ġabra ta' demm taħt il-ġilda)
  - mhux komuni: ġabra ta' materja (axxess)
- tħossok sħun (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 (insomnja)
- sturdament
- tħossok imdardar (nawsja)
- rimettar
- uġigħ fl-istonku (ugigħ fiż-żaqq)
- gass (gass fl-istonku)
- raxx
- ugigħ fil-muskoli (majalġja)
- nuqqas ta' enerġija (għeja)

- ġeneralment tħossok 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 allerġika (ipersensittivita')
- ħorriqija (urtikarja)
- nefħa (angjoedema), xi kultant tal-wiċċ jew ħalq, li tista' tikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs
- tħossok bi ngħas (somnolenza)
- żieda fil-piż
- tħossok stordut, waqt jew wara injezzjoni (reazzjonijiet vasovagali). Dan jista' jwassal għal sturdament.
- ħsara fil-fwied (epatotossiċità). Is-sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-għajnejn, 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.* Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Apretude

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

Tużax din il-mediċina 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-mediċina 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 siġill ta' l-aluminju b'għatu flip-cap tal-plastik.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-mediċina, 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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://www.ema.europa.eu/.

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

Harsa ġenerali

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

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

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

Nota: Is-sit ventrogluteali huwa rakkomandat.

Informazzjoni għal-ħażna

• Il-kundizzjonijiet tal-ħażna 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)

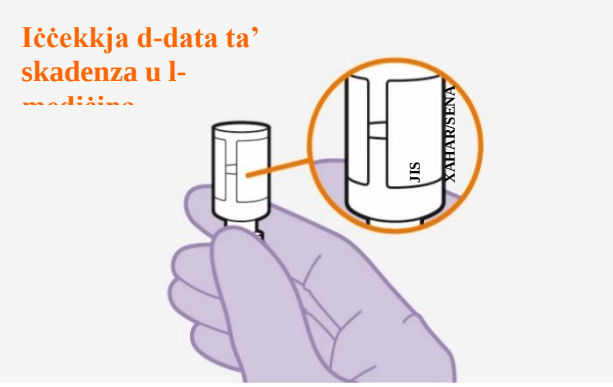
Biex tamministra l-injezzjoni
• 1 labra Luer-Lock żejda (uża labra tas-sigurtà jekk disponibbli) ta' gauge 23, 1.5 pulzier Ikkunsidra l-binja tal-pazjent u uża l-ġudizzju mediku biex tagħżel tul xieraq tal-labra tal-injezzjoni.

Ser ikollok bżonn ukoll

- Ingwanti mhux sterili
- 2 swabs tal-alkoħol
- Garża
- Kontenitur adattat għal oġġetti li jaqtgħu

Preparazzjoni

1. Spezzjona l-kunjett



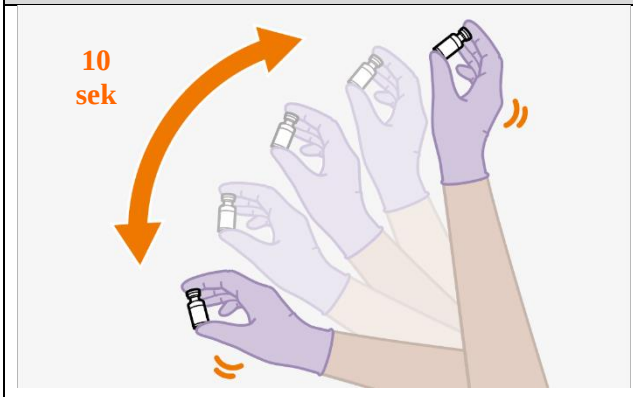
- Iċċekkja li d-data ta' skadenza

  Tużax jekk id-data ta' skadenza għaddiet

- Spezzjona l-kunjett. Jekk tista' tara materja barranija, tużax il-prodott.

Nota: Il-kunjett cabotegravir għandu sfumatura kannella fuq il-ħġieġ.

2. Ħawwad bil-qawwa



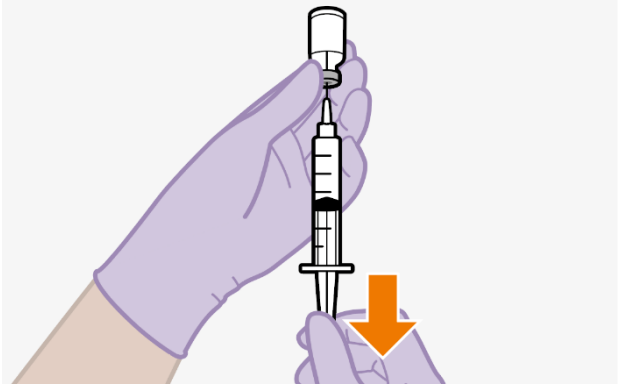
- Żomm il-kunjett sew u ħawwad bil-qawwa għal 10 sekondi sħaħ kif muri.
- Aqleb il-kunjett u ċċekkja s-suspensjoni mill-ġdid. Għandha tidher uniformi. Jekk is-suspensjoni mhix uniformi, erga' ħawwad il-kunjett.
- Huwa normali li tara bżieżaq żgħar tal-arja
- Neħħi l-għatu mill-kunjett.
- Imsaħ it-tapp tal-lasktu bi swab bl-alkoħol.

Tħalli xejn imiss it-tapp tal-lasktu wara li tkun imsaħtu.

3. Ipprepara s-siringa u l-labra

	• Kompli 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 jinġibed il-volum meħtieġ.

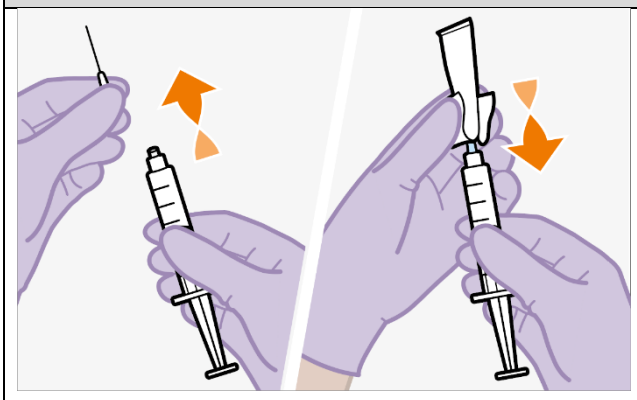
4. Iġbed id-doża bil-mod



- 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.

Nota: Iċċekkja li s-suspensjoni tidher uniformi u bajda għal roża ċar.

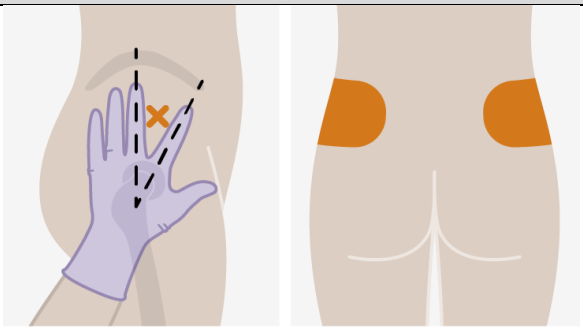
5. Waħħal il-labra tal-injezzjoni



- 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.
- Waħħal il-labra tal-injezzjoni.
- Neħħi l-ippakkjar tal-labra minn mal-labra.

Injezzjoni

6. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

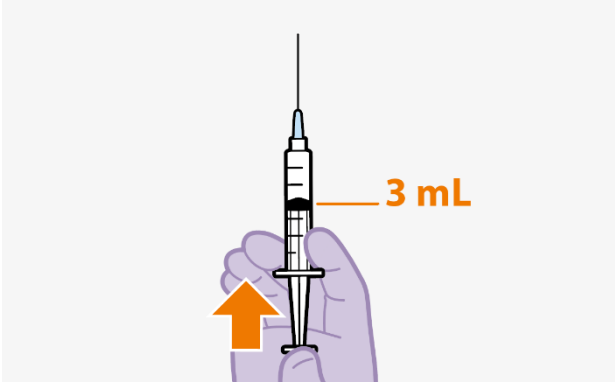
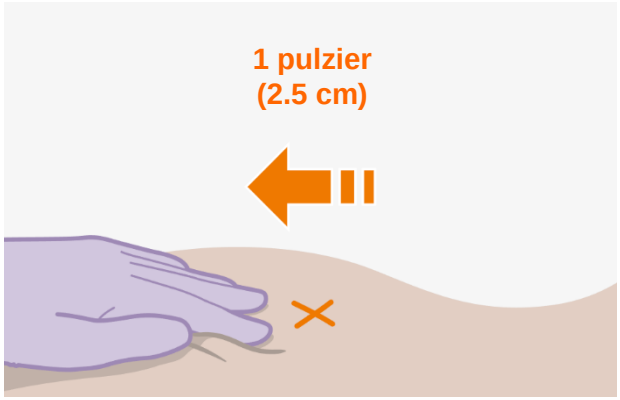
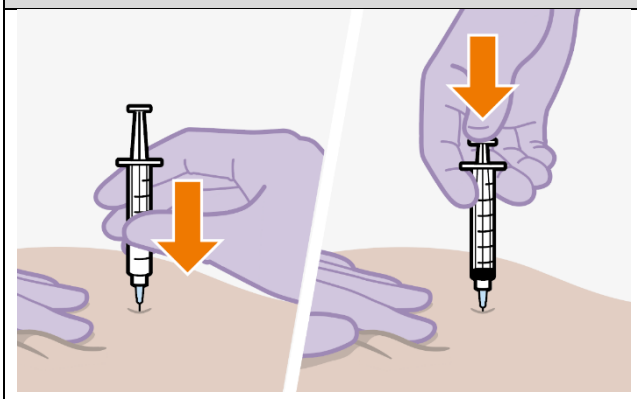


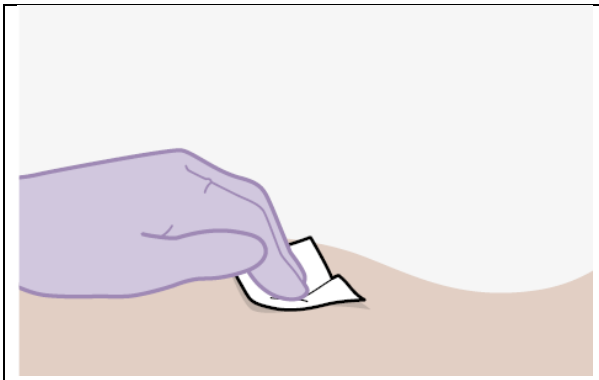
Ventrogluteali **Dorsogluteali**

L-injezzjonijiet għandhom jiġu amministrati fis-siti gluteali. Agħżel mill-oqsma li ġejjin għall-injezzjoni:

- Ventrogluteali (rakkomandat)
- Dorsogluteal (kwadrant ta' fuq ta' barra)

Nota: Għall-użu intramuskolari gluteali biss. **Tinjettax** ġol-vini.

7. Neħħi likwidu żejjed	
	• Neħħi l-għatu tal-labra tal-injezzjoni. • Żomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq. Agħfas il-planġer għad-doża ta' 3 mL biex tneħħi likwidu żejjed u kwalunkwe bżieżaq tal-arja. **Nota:** Naddaf is-sit tal-injezzjoni bi swab tal-alkoħol. Ħalli l-ġilda tinxef qabel ma tkompli.
8. Iġbed il-ġilda	
	Uża t-teknika tal-injezzjoni z-track biex timminimizza t-tnixxija tal-mediċina mis-sit tal-injezzjoni. • Iġbed sew il-ġilda li tkopri s-sit tal-injezzjoni, u ċaqlaqha b'madwar pulzier (2.5 ċm). • Żommha f'din il-pożizzjoni għall-injezzjoni.
9. Injetta d-doża	
	• Daħħal il-labra fil-fond sħiħ tagħha, jew fil-fond biżżejjed biex tilħaq il-muskolu. • Waqt li għadek iżżomm il-ġilda mġebbda - agħfas il-planġer bil-mod 'l isfel. • Kun żgur li s-siringa tkun vojta. • Neħħi l-labra u erħi l-ġilda mġebbda immedjatament.
10. Evalwa s-sit tal-injezzjoni	

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

Mistoqsijiet u Tweġibiet
1. Jekk il-pakkett inħażen fil-friġġ, huwa sigur li jissaħħan il-kunjett sa temperatura ambjentali aktar malajr? Għandek tistenna mill-inqas 15-il minuta qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni biex tħalli l-mediċina tilħaq it-temperatura tal-kamra. L-aħjar huwa li tħalli l-kunjett jasal għat-temperatura tal-kamra b'mod naturali. Madankollu, tista' tużа s-sħana ta' idejk biex tħaffef il-ħin tat-tisħin, imma kun żgur li l-kunjett ma jitlax aktar minn 30°C. Tużax metodi oħra biex issaħħan. **2. Kemm tista' titħalla l-mediċina fis-siringa?** L-aħjar huwa li tinjetta l-mediċina (temperatura tal-kamra) kemm jista' jkun malajr wara li tiġbidha. Madankollu, il-mediċina tista' tibqa' fis-siringa sa sagħtejn qabel tinjetta. Jekk il-mediċina 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 faċili biex tiġbed id-doża fis-siringa. Mingħajr l-arja, xi likwidu jista' jmur lura fil-kunjett aċċidentalment, u jħalli inqas mediċina 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' tagħrif: 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 tieħu 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-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex 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 tieħu Apretude
3. Kif għandek tieħu Apretude
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen 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 msejħa 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 tieħu l-pilloli Apretude qabel ma tingħata injezzjoni ta' Apretude għall-ewwel darba (imsejjaħ 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 tieħu l-pilloli Apretude minflok, sakemm tkun tista' terġa' tirċievi l-injezzjoni (ara sezzjoni 3).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Apretude

Tużax Apretude:
- jekk qatt żviluppajt raxx qawwi tal-ġilda, tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew feriti fil-ħalq.
- jekk inti **allerġiku** (*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-risku li jaqbdek HIV qabel ma tkun infettat. **Trid tkun ittestjat** biex jiġi iżgurat li int negattiv għall-HIV qabel tieħu Apretude.
- jekk qed **tieħu 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 tuberkuloži).

Dawk il-mediċini jnaqqsu l-effettivita' 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 tieħu Apretude mhux bilfors tipprevjeni infezzjoni bl-HIV.

L-infezzjoni tal-HIV tinfirex b'kuntatt sesswali ma' xi ħadd li huwa pożittiv għall-HIV jew permezz ta' trasferiment ta' demm infettat. Avolja Apretude tnaqqas ir-risku li ssir infettat, xorta tista taqbdek l-HIV meta tieħu din il-mediċina.
Miżuri oħra li għandhom jittieħdu biex tnaqqas iktar ir-riskju li tieħu l-HIV:

- **Għamel testijiet** għal infezzjonijiet oħra trażmessi sesswalment meta jgħidlek it-tabib tiegħek. Dawn l-infezzjonijiet jagħmluha iktar faċili 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-leħja jew xkupilji tas-snien).

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

Naqqas ir-riskju li tieħu l-HIV:

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

- **ħu 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-doži ta' Apretude jew tieqaf teħodha. Doži nieqsa jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li tieħu 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 tieħu 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 severa tal-ġilda:
Ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika, ġew irrappurtati b'mod rari ħafna f'assoċjazzjoni ma' Apretude. Ieqaf milli tuża Apretude u fittex attenzjoni

medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda.

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

Reazzjoni allerġika
Apretude fih cabotegravir, li hu inibitur tal-integrase. Inibitui tal-integrase, inkluż cabotegravir, jistgħu jikkawżaw reazzjoni allerġika 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-mediċina m'għandiex tintuża fi tfal jew adolexxenti inqas minn 12-il sena jew li jiżnu inqas minn 35 kg, għax ma ġietx studjata f'dawn l-individwi.

Mediċini oħra u Apretude
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu 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-mediċina 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 tuberkuloži).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu:

- **antiaċidi** (mediċini għall-kura ta' indiġestjoni u ħruq ta' stonku). Antaċidi jistgħu jwaqqfu l-mediċina fil-pilloli Apretude milli tiġi assorbita fil-ġisem tiegħek. **Tiħux dawn il-mediċini** fis-sagħtejn qabel tieħu Apretude jew għal mill-inqas 4 sigħat wara li teħodha.

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

Tqala u treddigħ

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

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.

Treddigħ
Mhuwiex magħruf jekk l-ingredjenti ta Apretude jgħaddux ġol-ħalib tas-sider.
Jekk inti qegħda tredda', jew taħseb dwar treddigħ, iċċekkja mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek sejjer jikkonsidra l-benefiċċji u r-riskji tat-treddigħ għalik u għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Apretude jista' jġiegħlek 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 tieħu 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 tieħu Apretude

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

Irid ikollok test tal-HIV negattiv qabel tieħu 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 tieghek biex jevalwa jekk huwiex xieraq li tipproċedi bl-injezzjonijiet.

Jekk tiddeċiedi li tibda t-trattament bil-pilloli għal-*lead-in* orali:
- Għandek tieħu pillola waħda Apretude ta' 30 mg darba kuljum, bejn wieħed u ieħor 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 tieħu l-pilloli Apretude minflok, sakemm tkun tista' terġa' tirċievi l-injezzjoni

Kif għandek tieħu l-pilloli
Il-pilloli Apretude għandhom jinbelgħu ma' ammont żgħir ta' ilma. Jistgħu jittieħdu mal-jew mingħajr ikel.
Tieħux antiaċidi (mediċini għall-kura ta' indiġestjoni u ħruq ta' stonku) fis-sagħtejn qabel tieħu 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 tieħu Apretude aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Apretude
Jekk tinnota fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li s-soltu tieħu Apretude, ħu l-pillola li tlift kemm jista' jkun malajr. Jekk tinnota wara 12-il siegħa, imbagħad aqbeż dik id-doża u ħu d-doża li jmiss bħas-soltu. **M'għandekx tieħu doża doppja** biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.

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

Tieqafx tiehu Apretude mingħajr parir mit-tabib tiegħek
Ibqa' ħu Apretude sakemm jirrakkomanda t-tabib tiegħek. Tieqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ieqaf milli tuża Apretude u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:
- irqajja ħamranin mhux elevati, qishom mira jew ċirkolari fuq it-tronk, ħafna drabi b'folji ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-gerżuma, tal-imnieħer, tal-ġenitali u tal-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jiġu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu l-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika). Dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda huma rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna **waħda minn kull 10,000**).

Reazzjonijiet allerġiċi

Apretude fih cabotegravir, li hu inibitur tal-integrase. Inibitui tal-integrase, inkluż cabotegravir, jistgħu jikkawżaw reazzjoni allerġika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensittività 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 (*angjoedema*), li tikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs
- ugigħ fil-muskoli jew ġogi.

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

Effetti sekondarji komuni ħafna
(li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'10)
- uġigħ ta' ras
- dijarea
- tħossok sħun (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 (insomnja)
- sturdament
- tħossok imdardar (nawsja)
- rimettar
- uġigħ fl-istonku (ugigħ fiż-żaqq)
- gass (gass fl-istonku)
- raxx
- ugigħ fil-muskoli (majalġja)
- nuqqas ta' enerġija (għeja)
- ġeneralment tħossok 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 allerġika (ipersensittivita')
- ħorriqija (urtikarja)
- nefħa (angjoedema), xi kultant tal-wiċċ jew ħalq, li tista' tikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs
- tħossok bi ngħas (somnolenza)
- żieda fil-piż
- ħsara fil-fwied (epatotossiċità). Is-sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-għajnejn, 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.* Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Apretude

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

Tużax din il-mediċina 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-mediċina ma teħtieġx bżonn ta' ħażna f'kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini 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, imnaqqxa b''SV CTV' fuq naħa waħda.

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

Kull flixkun 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-mediċina, 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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://www.ema.europa.eu/.