

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Apretude 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 600 mg kabotegravirja v 3 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Bela do svetlo roza suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Apretude je v kombinaciji z varnejšimi spolnimi praksami indicirano za profilakso pred izpostavitvijo (PrEP – pre-exposure prophylaxis) za zmanjšanje tveganja spolno pridobljene okužbe s HIV-1 pri odraslih in mladostnikih z visokim tveganjem, ki tehtajo vsaj 35 kg (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Apretude smejo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje s profilakso pred izpostavitvijo HIV.

Vsako injiciranje mora opraviti zdravstveni delavec.

Bolniki morajo biti pred uvedbo kabotegravirja in ob vsaki nadaljnji injekciji kabotegravirja testirani za HIV-1 (glejte poglavje 4.3). Kombinirani test antigen/protitelo in test na osnovi HIV-RNK morata biti negativna. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, se svetuje, da opravijo oba testa, tudi če bo rezultat testa na podlagi HIV-RNK na voljo šele po injiciranju kabotegravirja. Če kombinirana strategija testiranja, ki vključuje oba testa, ni na voljo, mora testiranje slediti lokalnim smernicam.

Pred uvedbo zdravila Apretude je treba skrbno izbrati bolnike, ki se strinjajo s predpisanim režimom odmerjanja in jim svetovati o pomembnosti upoštevanja načrtovanih obiskov za odmerjanje, da se pomaga zmanjšati tveganje za pridobitev okužbe s HIV-1.

Zdravstveni delavec in bolnik se lahko odločita za uporabo tablet kabotegravirja kot peroralnega uvajanja pred uvedbo injekcij zdravila Apretude, da se oceni njegovo prenašanje ali pa se neposredno preide na uporabo injekcij zdravila Apretude (glejte preglednico 1 in preglednico 2 za priporočila za odmerjanje).

Odmerjanje

Peroralno uvajanje

Glejte povzetek glavnih značilnosti peroralnega zdravila Apretude tablete za informacije o peroralnem uvajanju.

Injiciranje

Začetne injekcije

Priporočeni začetni odmerek je ena 600 mg intramuskularna injekcija. Če je bilo uporabljeno peroralno uvajanje, je treba prvo injekcijo načrtovati na zadnji dan peroralnega uvajanja ali v treh dneh po tem.

Po enem mesecu je treba dati drugo 600 mg intramuskularno injekcijo. Bolnikom se lahko da drugo 600 mg začetno injekcijo do 7 dni pred ali po načrtovanem datumu odmerjanja.

Vzdrževalne injekcije – na vsaka 2 meseca

Po drugi začetni injekciji je priporočeni odmerek vzdrževalnih injekcij pri odraslih enkratna 600 mg intramuskularna injekcija, ki se da vsaka 2 meseca. Bolnikom se lahko da injekcije do 7 dni pred ali po načrtovanem datumu injekcije.

Preglednica 1 Priporočeni režim intramuskularnega odmerjanja

	Začetni injekciji (s presledkom enega meseca)	Vzdrževalne injekcije (vsaka dva meseca)
Zdravilo	Takojšnja uporaba injekcije: meseca 1 in 2 <u>ali</u> Po peroralnem uvajanju: meseca 2 in 3	Dva meseca po zadnji začetni injekciji in nato vsaka 2 meseca
kabotegravir	600 mg	600 mg

Izpuščeni odmerki

Bolnike, ki zamudijo načrtovan obisk za injiciranje, je treba ponovno klinično oceniti, da se zagotovi primerno nadaljevanje profilakse pred izpostavitvijo.

Če se več kot 7-dnevni zamudi načrtovanega datuma injiciranja ne da izogniti, bo odmerek izpuščen, zato se lahko uporabi 30 mg tablete kabotegravirja enkrat dnevno, največ dva meseca, da se nadomesti en načrtovan obisk za injiciranje. Prvi odmerek peroralnega kabotegravirja (ali alternativnega peroralnega zdravljenja s profilakso pred izpostavitvijo) je treba vzeti približno dva meseca (+/- 7 dni) po zadnji injekciji kabotegravirja. Za peroralno profilakso pred izpostavitvijo, ki traja več kot dva meseca, se priporoča alternativni režim peroralnemu kabotegravirju profilakse pred izpostavitvijo.

Odmerjanje injekcij se lahko ponovno vzpostavi na dan, ko se zaključi peroralno odmerjanje kabotegravirja ali v treh dneh, torej kot je priporočeno v Preglednici 2.

Preglednica 2 Priporočila za odmerjanje injekcij po izpuščenih injekcijah ali po peroralnem uvajanju kabotegravirja (profilakse pred izpostavitvijo) za nadomestitev injekcij

Izpuščeni odmerki	
Čas od zadnje injekcije	Priporočilo
Če je izpuščena druga injekcija in je čas od prve injekcije:	
≤ 2 meseca	Dajte eno 600 mg injekcijo takoj, ko je mogoče, in nadaljujte z režimom odmerjanja injekcij na vsaka 2 meseca.
> 2 meseca	Ponovno začnite z eno 600 mg začetno injekcijo, ki ji sledi druga 600 mg začetna injekcija en mesec kasneje. Nato sledite režimu odmerjanja injekcij na vsaka dva meseca.
Če je izpuščena tretja ali katera od nadaljnjih injekcij in je čas od prejšnje injekcije:	
≤ 3 mesece	Dajte eno 600 mg injekcijo takoj, ko je mogoče, in nadaljujte z režimom odmerjanja injekcij na vsaka 2 meseca.
> 3 mesece	Ponovno začnite z eno 600 mg začetno injekcijo, ki ji sledi druga 600 mg začetna injekcija en mesec kasneje. Nato sledite režimu odmerjanja injekcij na vsaka dva meseca.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Na voljo so omejeni podatki o uporabi kabotegravirja pri bolnikih, starih 65 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnja A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C, [glejte poglavje 5.2]) kabotegravirja niso preučevali. Če se kabotegravir aplicira bolniku s hudo okvaro jeter, je pri uporabi potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina ≥ 60 do < 90 ml/min), zmerno (očistek kreatinina ≥ 30 do < 60 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 do < 30 ml/min in niso na dializi [glejte poglavje 5.2]) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so na ledvičnem nadomestnem zdravljenju, kabotegravirja niso preučevali. Ker se kabotegravir v več kot 99 % veže na beljakovine, ni pričakovati, da bi dializa spremenila izpostavljenost kabotegravirju. Če se kabotegravir aplicira bolniku na ledvičnem nadomestnem zdravljenju, je pri uporabi potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kabotegravirja pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za intramuskularno uporabo. Injekcije je treba dati na ventroglutealno (priporočeno, ker je to stran od glavnih živcev in krvnih žil) ali na dorzoglutealno mesto.

Previdnost je potrebna, da se izognemo nenamernemu injiciranju v krvno žilo.

Ko se suspenzijo povleče v injekcijsko brizgo, jo je treba dati čimprej, vendar lahko ostane v injekcijski brizgi do 2 uri. Če zdravilo ostane v injekcijski brizgi več kot 2 uri, je treba napolnjeno injekcijsko brizgo in iglo zavreči.

Pri dajanju injekcije zdravila Apretude morajo zdravstveni delavci upoštevati indeks telesne mase (ITM) bolnika, da zagotovijo zadostno dolžino igle, da doseže glutealno mišico.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z neznanim ali pozitivnim statusom HIV-1 (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Uporaba hkrati z rifampicinom, rifapentinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom ali fenobarbitalom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Celotna strategija preprečevanja okužbe s HIV-1

Zdravilo Apretude morda ni vedno učinkovito za zaščito pred okužbo s HIV-1 (glejte poglavje 5.1). Koncentracije kabotegravirja, povezane s pomembnim protivirusnim delovanjem (> 4-kratna proteinsko prilagojena inhibitorna koncentracija, PA-IC90, glejte poglavje 5.2), so dosežene in vzdrževane v urah po začetku peroralnega uvajanja in v 7 dneh od prve injekcije (brez peroralnega uvajanja). Natančen čas od uvedbe zdravila Apretude za profilakso pred izpostavitvijo HIV-1 do največje zaščite pred okužbo s HIV-1 ni znan.

Zdravilo Apretude je treba za profilakso pred izpostavitvijo uporabljati kot del celotne preventivne strategije pred okužbo s HIV-1, vključno z uporabo drugih ukrepov za preprečevanje HIV-1 (npr. poznavanje statusa HIV-1, redno testiranje za druge spolno prenosljive okužbe, uporaba kondomov).

Zdravilo Apretude se lahko uporablja za zmanjšanje tveganja pridobitve HIV-1 samo pri bolnikih, ki so potrjeno HIV negativni (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih je treba ponovno potrditi, da so HIV negativni ob vsaki nadaljnji injekciji zdravila Apretude. Kombinirani test antigen/protitelo in test na osnovi HIV-RNK morata biti negativna. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, se svetuje, da opravijo oba testa, tudi če bo rezultat testa na podlagi HIV-RNK na voljo šele po injiciranju kabotegravirja. Če kombinirana strategija testiranja, ki vključuje oba testa, ni na voljo, mora testiranje med uporabo zdravila Apretude slediti lokalnim smernicam.

Če so prisotni klinični simptomi, skladni z akutno virusno okužbo, in če se sumi na nedavno (< 1 mesec) izpostavljenost HIV-1, je treba ponovno potrditi status HIV-1.

Možno tveganje za odpornost

Možno je tveganje za razvoj odpornosti proti kabotegravirju, če bolnik pridobi HIV-1, bodisi pred, bodisi med jemanjem zdravila Apretude, pa tudi po prenehanju zdravila Apretude (glejte Dolgodelujoče lastnosti zdravila Apretude injekcija). Za zmanjšanje tega tveganja je nujno, da se potrdi HIV-1 negativni status ob vsaki nadaljnji injekciji zdravila Apretude. Kombinirani test antigen/protitelo in test na osnovi HIV-RNK morata biti negativna. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, svetujemo, da opravijo oba testa, tudi če bo rezultat testa na podlagi HIV-RNK na voljo šele po injiciranju kabotegravirja. Če kombinirana strategija testiranja, ki vključuje oba testa, ni na voljo, mora testiranje slediti lokalnim smernicam.

Bolniki, ki imajo diagnosticiran HIV-1, morajo nemudoma začeti s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART – anti-retroviral therapy).

Zdravilo Apretude samo ne predstavlja celotnega režima zdravljenja HIV-1 in pri nekaterih bolnikih z neodkrito okužbo s HIV-1, ki so jemali samo zdravilo Apretude, so se pojavile mutacije odpornosti

HIV-1.

Pomembnost sodelovanja

Bolnikom je treba periodično svetovati glede strogega upoštevanja priporočenega režima odmerjanja peroralnega uvajanja in injekcij za zagotovitev zmanjšanja tveganja pridobitve HIV-1 in možnega razvoja odpornosti.

Dolgodelujoče lastnosti zdravila Apretude injekcija

Rezidualne koncentracije kabotegravirja lahko v sistemske obtoke bolnikov ostanejo daljši čas (do 12 mesecev ali dlje), zato morajo zdravniki upoštevati lastnosti podaljšanega sproščanja zdravila Apretude injekcija pri prenehanju zdravljenja in uporabi alternativnih ne-dolgodelujočih oblik profilakse pred izpostavitvijo, dokler ali kadar koli obstaja tveganje za pridobitev HIV v mesecih po prekinitvi zdravila Apretude injekcija (glejte poglavje 5.2).

Zdravstveni delavci morajo bolnicam v rodni dobi ali med nosečnostjo svetovati glede razmerja korist/tveganje pri uporabi zdravila Apretude (glejte poglavje 4.6).

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z uporabo kabotegravirja so zelo redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), Stevens-Johnsonovom sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna.

Ko se bolnikom predpiše zdravilo, jim je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z kabotegravirjem takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju (kot je primerno). Če je pri bolniku zaradi uporabe kabotegravirja prišlo do resne reakcije, kot sta SJS ali TEN, se zdravljenja s kabotegravirjem pri tem bolniku nikoli ne sme ponovno uvesti.

Preobčutljivostne reakcije

V povezavi z inhibitorji integraze, vključno s kabotegravirjem, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Za te reakcije so bili značilni izpuščaj, sistemski pojavi in včasih motnje v delovanju organov, vključno z okvaro jeter. Treba je nemudoma prenehati z dajanjem zdravila Apretude in drugih podobnih zdravil, če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivostnih reakcij (med drugim hud izpuščaj ali izpuščaj v povezavi z zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, ustne lezije, konjunktivitis, obrazni edem, hepatitis, eozinofilija ali angioedem). Treba je spremljati klinični status, vključno z jetrnimi aminotransferazami, in začeti ustrezno zdravljenje (glejte poglavja 4.2, Dolgodelujoče lastnosti zdravila Apretude injekcija in 4.8).

Hepatotoksičnost

Pri omejenem številu bolnikov z znano okvaro ali brez znane predhodno obstoječe okvare jeter, ki so prejeli kabotegravir, so poročali o hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.8). Za lažjo identifikacijo bolnikov, pri katerih lahko obstaja tveganje za hepatotoksičnost, so v kliničnih študijah uporabljali peroralno uvajanje kabotegravirja.

Priporočljivo je klinično in laboratorijsko spremljanje in v primeru potrjene hepatotoksičnosti je treba prenehati z zdravljenjem z zdravilom Apretude ter bolnike zdraviti, kot je klinično indicirano (glejte Dolgodelujoče lastnosti zdravila Apretude injekcija).

Mladostniki

Pri uporabi kabotegravirja so poročali o samomorilnih mislih in poskusih samomora, zlasti pri tistih z obstoječo psihiatrično boleznijo (glejte poglavje 4.8). Čeprav klinične študije niso pokazale povečane incidence psihiatričnih bolezni pri mladostnikih v primerjavi z odraslimi preiskovanci, je treba glede na ranljivost mladostniške populacije, mladostnikom svetovati pred predpisovanjem in občasno med prejetjem zdravila Apetude ter jih zdraviti, kot je klinično indicirano.

Interakcije z zdravili

Previdnost je potrebna pri sočasnem predpisovanju zdravila Apetude injekcija z zdravili, ki lahko zmanjšajo izpostavljenost zdravilu Apetude (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko kabotegravirja

Kabotegravir se presnavlja predvsem z uridindifosfat-glukuronozil transferazo (UGT) 1A1 in v manjši meri z UGT1A9. Pri zdravilih, ki so močni induktorji UGT1A1 ali UGT1A9, se pričakuje zmanjšanje plazemskih koncentracij kabotegravirja, kar vodi v zmanjšanje učinkovitosti (glejte poglavje 4.3 in preglednico 3 spodaj). Pri osebah, ki slabo presnavljajo preko UGT1A1, so bili srednji AUC, C_{max} in C_{tau} peroralnega kabotegravirja do 1,5-krat povečani, kar predstavlja največje klinično zaviranje UGT1A1. V prisotnosti UGT1A1 zaviralcev prilagajanje odmerka zdravila Apetude ni potrebno.

Kabotegravir je substrat za P-glikoprotein (P-gp) in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein), vendar zaradi njegove visoke permeabilnosti ni pričakovati sprememb v absorpciji, kadar je apliciran hkrati z zaviralci P-gp ali BCRP.

Učinek kabotegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Kabotegravir *in vivo* ne vpliva na midazolam, testni substrat za citokrom P450 (CYP) 3A4. Kabotegravir *in vitro* ni induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Kabotegravir je *in vitro* zaviral organske anionske prenašalce (OAT - organic anion transporters) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) in OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Zato je pri sočasni uporabi z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati OAT1/3 (npr. metotreksat), priporočena previdnost.

Na podlagi *in vitro* in kliničnega profila interakcij z zdravili za kabotegravir ni pričakovati, da bi spremenil koncentracije drugih protiretrovirusnih zdravil, vključno z zaviralci proteaze, zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci integraze, zaviralci vstopa ali ibalizumabom.

Z injekcijo kabotegravirja niso bile izvedene nobene študije interakcij med zdravili. Podatki o interakcijah med zdravili, ki so navedeni v preglednici 3, so pridobljeni iz študij s peroralnim kabotegravirjem (zvečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”, površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa kot “AUC”, maksimalna zabeležena koncentracija kot “ C_{max} ”, koncentracija na koncu odmernega intervala pa kot “ C_{τ} ”).

Preglednica 3 Interakcije med zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Geometrijsko povprečje spremembe (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
HIV-1 Protiretrovirusna zdravila		
Nenukleozidni zaviralci reverzne	kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 %	Etravirin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja. Prilagoditev odmerka

transkriptaze: etravirin	$C_{\tau} \leftrightarrow 0 \%$	zdravila Apretude pri uvajanju injekcij po uporabi etravirina ni potrebna.
Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: rilpivirin	kabotegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 12 \%$ $C_{\max}$ $\uparrow 5 \%$ C_{τ} $\uparrow 14 \%$ rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 1 \%$ $C_{\max}$ $\downarrow 4 \%$ C_{τ} $\downarrow 8 \%$	Rilpivirin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja ali obratno. Pri sočasni uporabi z rilpivirinom prilagoditev odmerka zdravila Apretude ali rilpivirina ni potrebna.
<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin okskarbazepin fenitoin fenobarbital	kabotegravir $\downarrow$	Induktorji presnove lahko značilno znižajo plazemsko koncentracijo kabotegravirja. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
rifampicin	kabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 59 \%$ $C_{\max}$ $\downarrow 6 \%$	Rifampicin je značilno znižal plazemsko koncentracijo kabotegravirja, kar se verjetno kaže v izgubi terapevtskega učinka. Priporočila glede odmerjanja pri sočasni uporabi zdravila Apretude in rifampicina niso bila določena; sočasna uporaba zdravila Apretude in rifampicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifapentin	kabotegravir $\downarrow$	Rifapentin lahko značilno zniža plazemske koncentracije kabotegravirja. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin	kabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 21 \%$ $C_{\max}$ $\downarrow 17 \%$ C_{τ} $\downarrow 26 \%$	Če se z rifabutinom začne pred ali sočasno s prvo začetno injekcijo kabotegravirja, je priporočeni režim odmerjanja kabotegravirja ena 600 mg injekcija, ki ji 2 tedna kasneje sledi druga 600 mg začetna injekcija, nato pa enkrat mesečno, medtem ko bolnik prejema rifabutin. Če se z rifabutinom začne v času druge začetne injekcije ali kasneje, je priporočeni režim odmerjanja 600 mg enkrat mesečno, medtem ko bolnik prejema rifabutin. Po prenehanju zdravljenja z rifabutinom je priporočeni režim odmerjanja kabotegravirja 600 mg vsaka 2 meseca.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) in levonorgestrel (LNG)	EE $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 2 \%$ $C_{\max}$ $\downarrow 8 \%$ $C_{\tau} \leftrightarrow 0 \%$ LNG $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 12 \%$ $C_{\max}$ $\uparrow 5 \%$ C_{τ} $\uparrow 7 \%$	Kabotegravir ni značilno spremenil plazemskih koncentracij etinilestradiola in levonorgestrela do klinično pomembnega obsega. Pri sočasni uporabi z zdravilom Apretude odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati glede lastnosti podaljšanega sproščanja injekcij kabotegravirja. Če ženska namerava zanositi, se je treba z njo pogovoriti glede koristi in tveganj začetka/nadaljevanja profilakse pred izpostavitvijo z zdravilom Apretude (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi kabotegravirja pri nosečnicah. Učinek kabotegravirja na nosečnost ni znan.

V študijah na brejih podganah in kuncih kabotegravir ni bil teratogen, a je izpostavljenost odmerkom, večjim od terapevtskih, kazala na škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri živalih (glejte poglavje 5.3). Pomembnost za nosečnost pri ljudeh ni znana.

Uporaba zdravila Apretude injekcija med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če pričakovane koristi pretehtajo možno tveganje za plod.

Kabotegravir je bil v sistemskega obtoku zaznaven do 12 mesecev ali dlje po injiciranju, zato je potreben premislek glede možne izpostavljenosti zarodka med nosečnostjo (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Na podlagi podatkov na živalih je pričakovati, da se bo kabotegravir pri človeku izločal v materino mleko, čeprav na ljudeh tega niso potrdili. Kabotegravir je lahko v materinem mleku pri ljudeh prisoten do 12 mesecev ali več po zadnji injekciji zdravila Apretude.

Priporočljivo je, da ženske dojijo samo v primeru, da pričakovana korist pretehta možno tveganje za dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu kabotegravirja na moško ali žensko plodnost. Raziskave na živalih ne nakazujejo vpliva kabotegravirja na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z zdravilom Apretude injekcija poročali o omotici, zaspanosti in utrujenosti. Pri presoji bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov zdravila Apretude injekcija.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki v HPTN 083 so bili: reakcije na mestu injiciranja (82 %), glavobol (17 %) in driska (14 %).

Najpogostejše poročani neželeni učinki v HPTN 084 so bili: reakcije na mestu injiciranja (38 %), glavobol (23 %) in zvišanje transaminaz (19 %).

V povezavi z uporabo kabotegravirja so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, Stevens-Johnsonovom sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki za kabotegravir so bili ugotovljeni v kliničnih študijah III. faze; HPTN 083 in HPTN 084; in iz podatkov iz obdobja trženja zdravila. V študiji HPTN 083 je bil mediani čas na zdravlilu slepe študije 65 tednov in 2 dni (1 dan do 156 tednov in 1 dan), s skupno izpostavljenostjo kabotegravirju 3270 bolnikov-let. V študiji HPTN 084 je bil mediani čas na zdravlilu slepe študije 64 tednov in 1 dan (1 dan do 153 tednov in 1 dan), s skupno izpostavljenostjo kabotegravirju 1920 bolnikov-let.

Neželeni učinki pri odraslih in mladostnikih, ki so vsaj verjetno povezani s kabotegravirjem, so navedeni v preglednici 4 glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 4 Seznam neželenih učinkov¹

Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost*
Psihiatrične motnje	pogosti	nenormalne sanje insomnia depresija anksioznost
	občasni	poskus samomora; samomorilne misli (zlasti pri bolnikih z že obstoječo psihiatrično boleznijo)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
	občasni	somnolenca vazovagalne reakcije (kot odgovor na injekcije)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska
	pogosti	navzea bolečina v trebuhu ² napenjanje bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj ³
	občasni	urtikarija* angioedem*
	zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija ⁵ reakcije na mestu injiciranja ⁴ (bolečine ⁶ in nelagodje, nodulus, induracija)

	pogosti	reakcije na mestu injiciranja ⁴ (oteklina, modrica, eritem, toplina, pruritus, anestezija) utrujenost splošno slabo počutje
	občasni	reakcije na mestu injiciranja ⁴ (hematom, obarvanje, absces)
Preiskave	zelo pogosti	zvišanje transaminaz
	občasni	zvišanje telesne mase zvišanje vrednosti bilirubina v krvi

¹ Pogostnosti ugotovljenih neželenih učinkov temeljijo na vseh poročanih pojavih neželnih učinkov in niso omejene na tiste, za katere raziskovalec meni, da so vsaj možno povezani.

² Bolečina v trebuhu vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: bolečina v zgornjem delu trebuha in bolečina v trebuhu.

³ Izpuščaj vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj.

⁴ Reakcije na mestu injiciranja, navedene v preglednici, so bile opažene pri vsaj dveh bolnikih.

⁵ Pireksija vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: zvišana telesna temperatura in vročica. O večini dogodkov z zvišano telesno temperaturo so poročali v enem tednu po injiciranjih.

⁶ Redko lahko povzroči začasne motnje hoje.

*Glejte poglavje 4.4.

Opis izbranih neželenih učinkov

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

V HPTN 083 je 2 % preiskovancev prekinilo zdravljenje s kabotegravirjem zaradi reakcij na mestu injiciranja. Med 20 286 injiciranj so poročali o 8900 reakcijah na mestu injiciranja. Skupno 2117 preiskovancev je prejelo vsaj eno injekcijo. Od 1740 (82 %) preiskovancev, ki so imeli vsaj eno reakcijo na mestu injiciranja, je bila največja resnost poročanih reakcij na mestu injiciranja blaga (1. stopnja, 34 % preiskovancev), zmerna (2. stopnja, 46 % preiskovancev) ali huda (3. stopnja, 3 % preiskovancev). Mediano trajanje celokupnih neželenih učinkov – reakcij na mestu injiciranja – je bilo 4 dni. Razmerje med preiskovanci, ki so poročali o reakcijah na mestu injiciranja ob vsakem obisku, in med intenziteto reakcij na mestu injiciranja se je s časom zmanjševalo.

V HPTN 084 noben preiskovanec ni opustil kabotegravirja zaradi reakcij na mestu injiciranja. Med 13 068 injiciranj so poročali o 1171 reakcijah na mestu injiciranja. Skupno 1519 preiskovancev je prejelo vsaj eno injekcijo. Od 578 (38 %) preiskovancev, ki so imeli vsaj eno reakcijo na mestu injiciranja, je bila največja resnost poročanih reakcij na mestu injiciranja blaga (1. stopnja, 25 % preiskovancev), zmerna (2. stopnja, 13 % preiskovancev) ali huda (3. stopnja, < 1 % preiskovancev). Mediano trajanje vseh reakcij na mestu injiciranja je bilo 8 dni. Delež udeležencev, ki so poročali o reakcijah ob vsakem obisku, in resnost reakcij sta se sčasoma na splošno zmanjšala.

Povečanje telesne mase

V HPTN 083 so v 41. tednu preiskovanci, ki so prejeli kabotegravir, pridobili mediano 1,2 kg (Interkvartilno območje [IQR - Interquartile Range] -1,0; 3,5 n=1623) in v 97. tednu 2,1 kg (IQR; -0,9; 5,9 n=601) telesne mase od izhodišča; preiskovanci v skupini s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (TDF)/emtricitabinom (FTC) so v 41. tednu pridobili mediano 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4 n=1611) in v 97. tednu 1,0 kg (IQR; -1,9; 4,0 n=598) telesne mase od izhodišča, v tem vrstnem redu.

V HPTN 084 so v 41. tednu so preiskovanci, ki so prejeli kabotegravir, pridobili mediano 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0 n=1151) in v 97. tednu 4,0 kg (IQR; 0,0; 8,0 n=216) telesne mase od izhodišča; preiskovanci v skupini s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (TDF)/emtricitabinom (FTC) so v 41. tednu pridobili mediano 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0 n=1131) in v 97. tednu 3,0 kg (IQR; -1,0; 6,0 n=218) telesne mase od izhodišča, v tem vrstnem redu.

Spremembe laboratorijskih parametrov

Pri obeh študijah HPTN 083 in HPTN 084 so opazili, da je imel podoben delež preiskovancev v skupini s kabotegravirjem in v skupini s TDF/FTC povišane ravni jetrnih transaminaz (ALT/AST) in največja povišanja od izhodišča so bila večinoma 1. in 2. stopnje. V HPTN 083 je bilo število preiskovancev v skupini s kabotegravirjem v primerjavi s skupino s TDF/FTC, ki so imeli največje povišanje ravni ALT od izhodišča 3. ali 4. stopnje, 40 (2 %) v primerjavi s 44 (2 %), in ravni AST 68 (3 %) v primerjavi z 79 (3 %). V HPTN 084 je bilo število preiskovancev v skupini s kabotegravirjem v primerjavi s skupino s TDF/FTC, ki so imeli največje povišanje ravni ALT od izhodišča 3. ali 4. stopnje 12 (< 1 %) v primerjavi z 18 (1 %) in ravni AST 15 (< 1 %) v primerjavi s 14 (< 1 %). Nekaj preiskovancev v obeh skupinah, s kabotegravirjem in TDF/FTC, je imelo neželena učinka povišanje AST ali ALT, kar je vodilo do prekinitve zdravljenja s preučevanim zdravilom. V HPTN 083 je bilo število preiskovancev v skupini s kabotegravirjem v primerjavi s skupino s TDF/FTC, ki so prenehali sodelovanje zaradi povišanja ALT 29 (1 %) v primerjavi z 31 (1 %), zaradi povišanja AST pa 7 (< 1 %) v primerjavi z 8 (< 1 %). V HPTN 084 je bilo število preiskovancev v skupini s kabotegravirjem v primerjavi s skupino s TDF/FTC, ki so prenehali sodelovanje zaradi povišanja ALT 12 (< 1 %) v primerjavi s 15 (< 1 %), prekinitve zaradi zvišanja AST pa ni bilo.

Mladostniki

Na podlagi podatkov iz dveh odprtih, multicentričnih kliničnih preskušanj (HPTN 083-01 in HPTN 084-01) pri 64 mladostnikih s tveganjem, ki niso bili okuženi s HIV (ki tehtajo ≥ 35 kg ob vključitvi) in ki so prejeli kabotegravir, pri mladostnikih niso opazili novih varnostnih tveganj v primerjavi z varnostnim profilom pri odraslih, ki prejemajo kabotegravir za profilakso pred izpostavitvijo HIV-1 v študijah HPTN 083 in HPTN 084.

Na osnovi podatkov iz analize 16. tedna študije MOCHA pri mladostnikih, okuženih s HIV (starih vsaj 12 let in ki tehtajo ≥ 35 kg), ki prejemajo osnovno kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, pri mladostnikih niso opazili novih varnostnih tveganj ob dodatku peroralnega kabotegravirja, ki mu sledi injiciranje kabotegravirja ($n = 29$), v primerjavi z varnostnim profilom, ki je ugotovljen za kabotegravir pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila Apretude ne obstaja specifično zdravljenje. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti podporno z ustreznim spremljanjem, kot je potrebno.

Za kabotegravir je znano, da se visoko veže na proteine v plazmi; zato dializa verjetno ne bo v pomoč pri odstranjevanju zdravila iz telesa. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Apretude injekcije je treba upoštevati podaljšano izpostavljenost zdravilu po injiciranju (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci integraze, oznaka ATC: J05AJ04.

Mehanizem delovanja

Kabotegravir zavira HIV integracijo z vezavo na aktivno mesto integracije in preprečuje prenos zapisa pri vgradnji retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je bistvenega pomena za replikacijski cikel HIV.

Farmakodinamični učinki

Protivirusno delovanje v celični kulturi

Kabotegravir je deloval protivirusno proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1. Povprečna koncentracija kabotegravirja, potrebna za zmanjšanje virusne replikacije za 50 % (EC_{50}), je bila v mononuklearnih celicah periferne krvi (MCPK) 0,22 nM, v celicah 293T 0,74 nM in v celicah MT-4 0,57 nM. Kabotegravir je v celični kulturi deloval protivirusno proti skupini 24 kliničnih izolatov HIV-1 (trije v vsaki podskupini skupine M: A, B, C, D, E, F in G in 3 v skupini O); vrednosti EC_{50} za HIV-1 so bile od 0,02 nM do 1,06 nM. Vrednosti EC_{50} kabotegravirja proti trem kliničnim izolatom HIV-2 so bile od 0,10 nM do 0,14 nM.

Protivirusno delovanje v kombinaciji z drugimi zdravili

Nobeno zdravilo z inherentno proti-HIV aktivnostjo ni bilo antagonistično protiretrovirusni aktivnosti kabotegravirja (izvedena so bila *in vitro* ovrednotenja v kombinaciji z rilpivirinom, lamivudinom, tenofovirjem in emtricitabinom).

Odpornost in vitro

Izolacija iz divjega tipa HIV-1 in delovanje proti odpornim sevom: med 112-dnevnim prehodom seva IIIB niso opazili virusov z več kot 10-kratnim povečanjem EC_{50} kabotegravirja. Po prehodu divjega tipa HIV-1 (s polimorfizmom T124A) so se v prisotnosti kabotegravirja pojavile naslednje mutacije integracije (IN): Q146L (razpon večkratnika spremembe: od 1,3 do 4,6), S153Y (razpon večkratnika spremembe: od 2,8 do 8,4) in I162M (2,8-kratna sprememba). Kot je omenjeno zgoraj, je detekcija T124A selekcija že obstoječe manjšinske različice, ki nima diferencialne občutljivosti za kabotegravir. Med prehodom divjega tipa HIV-1 NL-432 v prisotnosti 6,4 nM kabotegravirja do 56. dne niso bile izbrane nobene aminokislinske substitucije v regiji integracije.

Med multiplimi mutanti so največja večkratnika spremembe opazili pri mutanth, ki so imeli Q148K ali Q148R. E138K/Q148H je občutljivost za kabotegravir zmanjšal 0,92-krat, E138K/Q148R 12-krat in E138K/Q148K 81-krat. G140C/Q148R je občutljivost za kabotegravir zmanjšal 22-krat in G140S/Q148R 12-krat. Medtem ko N155H ni spremenil občutljivosti za kabotegravir, je N155H/Q148R občutljivost zanj 61-krat zmanjšal. Drugi multipli mutanti, ki so povzročili od 5- do 10-kratno spremembo, so: T66K/L74M (6,3-krat), G140S/Q148K (5,6-krat), G140S/Q148H (6,1-krat) in E92Q/N155H (5,3-krat).

Odpornost in vivo

HPTN 083

V primarni analizi študije HPTN 083 je bilo v skupini s kabotegravirjem 13 novih okužb, v skupini s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (TDF)/emtricitabinom (FTC) pa 39. V skupini s kabotegravirjem se je 5 novih okužb pojavilo, ko so prejeli injekcije kabotegravirja za profilakso pred izpostavitvijo, od teh so 4 preiskovanci prejeli injekcije ob načrtovanem času, 1 preiskovanec pa izven načrtovanega časa. Pet novih okužb se je pojavilo ≥ 6 mesecev po zadnjem odmerku kabotegravirja za profilakso pred izpostavitvijo. Tri nove okužbe so se pojavile v obdobju peroralnega uvajanja.

Genotipizacija in fenotipizacija HIV sta bili izvedeni ob prvem obisku, kjer je bila virusna obremenitev > 500 kopij/ml. Izmed 13 novih okužb v skupini s kabotegravirjem so imeli 4 preiskovanci mutacije odpornosti proti INSTI. V skupini s TDF/FTC so bili med 4 preiskovanci z odpornostjo proti NRTI (vključno s 3, ki so imeli multioptodpornost) 3 z M184V/I in eden s K65R.

Nobeden izmed 5 preiskovancev, ki so bili okuženi po podaljšani prekinitvi zdravljenja s kabotegravirjem, ni imel mutacij odpornosti proti INSTI. Pri enem od 5 preiskovancev s samo 770 kopij/ml HIV-1 RNA niso mogli izvesti ne genotipizacije, ne fenotipizacije. Pri enem od

preostalih 4 preiskovancev niso mogli izvesti fenotipizacije integraze. Preostali 3 preiskovanci so obdržali občutljivost na vse INSTI.

Trije preiskovanci so se okužili v obdobju peroralnega uvajanja, preden so prejeli injekcije kabotegravirja. En preiskovanec z nedoločljivimi ravni kabotegravirja v plazmi ni imel mutacij odpornosti proti INSTI in je bil občutljiv na vse INSTI. Dva preiskovanca z določljivimi koncentracijami kabotegravirja v plazmi sta imela mutacije odpornosti proti INSTI. Prvi preiskovanec je imel mutacije odpornosti proti INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R in E157Q. Fenotipizacije integraze niso mogli izvesti. Drugi preiskovanec je imel mutacije odpornosti proti INSTI E138A in Q148R. Ta virus je bil odporen proti kabotegravirju (večkratnik spremembe = 5,92), vendar občutljiv na dolutegravir (večkratnik spremembe = 1,69).

Pet preiskovancev je pridobilo HIV-1, pri 4 preiskovancih ne glede na injekcije kabotegravirja v načrtovanem času, pri enem preiskovancu pa z injekcijo izven načrtovanega časa. Dva preiskovanca sta imela prenizko virusno obremenitev za analizo. Tretji preiskovanec ni imel mutacij odpornosti proti INSTI ob prvem obisku, kjer je bila ugotovljena viremija (17. teden), vendar je imel R263K 112 in 117 dni kasneje. Medtem ko po 112 dneh fenotipizacije niso mogli izvesti, pa je fenotipizacija po 117 dneh pokazala, da je ta virus občutljiv tako na kabotegravir (večkratnik spremembe = 2,32) kot na dolutegravir (večkratnik spremembe = 2,29). Četrti preiskovanec je imel mutacije odpornosti proti INSTI G140A in Q148R. Fenotipizacija je pokazala odpornost proti kabotegravirju (večkratnik spremembe = 13), vendar občutljivost na dolutegravir (večkratnik spremembe = 2,09). Peti preiskovanec ni imel mutacij odpornosti proti INSTI.

Poleg 13 novih okužb je bil en dodatni preiskovanec okužen s HIV-1 ob vključitvi in v tem času ni imel mutacij odpornosti proti INSTI, vendar pa so 60 dni pozneje zaznali mutacije odpornosti proti INSTI E138K in Q148K. Fenotipizacije niso mogli izvesti.

Po primarni analizi so izvedli razširjeno retrospektivno virološko testiranje, da bi bolje določili čas okužb s HIV. Posledično je bilo za eno izmed 13 novih okužb pri preiskovancu, ki je prejel injekcije kabotegravirja v načrtovanem času, določeno, da gre za prevalentno okužbo.

HPTN 084

V primarni analizi študije HPTN 084 so bile 4 nove okužbe v skupini s kabotegravirjem in 36 v skupini s TDF/FTC.

V skupini s kabotegravirjem sta se 2 novi okužbi pojavili med prejetjem injekcij; en preiskovanec je imel 3 zakasnjene injekcije kabotegravirja, nobeden od njiju pa se ni držal načrtovanega režima zdravljenja s peroralnim kabotegravirjem.

Dve novi okužbi sta se pojavili po zadnjem odmerku peroralnega kabotegravirja; nobeden od njiju pa se ni držal načrtovanega režima zdravljenja s peroralnim kabotegravirjem. Do prvega HIV-pozitivnega obiska je prišlo približno 11 tednov po vključitvi pri enem preiskovancu in 57 tednov po vključitvi pri drugem.

Genotipizacija HIV je bila izvedena ob prvem obisku, kjer je bila virusna obremenitev > 500 kopij/ml (prvi obisk, ob katerem je bila ugotovljena viremija). Rezultati genotipizacije HIV so bili na voljo za 3 od 4 preiskovancev v skupini s kabotegravirjem. Večjih mutacij odpornosti proti INSTI niso zaznali.

Rezultati genotipizacije HIV so bili na voljo za 33 od 36 novih okužb v skupini s TDF/FTC. En preiskovanec je imel večjo NRTI mutacijo (M184V); ta preiskovanec je imel tudi odpornost proti NNRTI z mutacijo K103N. Devet drugih preiskovancev je imelo odpornost proti NNRTI (7 jih je imelo K103N, samo ali z E138A ali P225H; 1 je imel samo K101E; 1 je imel samo E138K).

Po primarni analizi so izvedli razširjeno retrospektivno virološko testiranje, da bi bolje določili čas okužb s HIV-1. Posledično je bilo za 1 izmed 4 novih okužb s HIV-1 pri preiskovancih, ki so prejeli kabotegravir, določeno, da gre za prevalentno okužbo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost kabotegravirja za profilakso pred izpostavitvijo je bila ocenjena v dveh randomiziranih (1:1), dvojno slepih, multicentričnih, dvokrakih, kontroliranih študijah. Učinkovitost kabotegravirja so primerjali z dnevnim peroralnim dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (TDF)/emtricitabinom (FTC).

Preiskovanci, ki so bili randomizirani na kabotegravir, so začeli s peroralnim uvajanjem kabotegravirja, t.j. 30 mg tableto kabotegravirja in placebo dnevno, 5 tednov, nato pa nadaljevali z intramuskularno (i.m.) injekcijo kabotegravirja (ena 600 mg injekcija 1. in 2. mesec, nato pa vsaka dva meseca) in dnevno tableto placeba. Preiskovanci, ki so bili randomizirani na TDF/FTC, so začeli s peroralnim uvajanjem TDF/FTC, t.j. TDF 300 mg/FTC 200 mg in placebo, 5 tednov, nato pa nadaljevali s peroralnim TDF 300 mg/FTC 200 mg dnevno in placebo (i.m.) injekcijo (3 ml, 20 % lipidna emulzija za injiciranje 1. in 2. mesec, nato pa vsaka dva meseca).

HPTN 083

V HPTN 083, študiji ne-inferiornosti, je bilo 4566 cispolnih moških in transspolnih žensk, ki imajo spolne odnose z moškimi, randomiziranih 1:1 in so prejeli bodisi kabotegravir (n = 2281) bodisi TDF/FTC (n = 2285) kot zdravili slepe študije, do 153. tedna.

Ob izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 26 let, 12 % je bilo transspolnih žensk, 72 % je bilo ne-belcev, 67 % je bilo mlajših od 30 let in < 1 % je bilo starejših od 60 let.

Primarni cilj je bila stopnja dogodkov okužb s HIV med preiskovanci, ki so bili randomizirani na peroralni kabotegravir in injekcije kabotegravirja v primerjavi s peroralnim TDF/FTC (popravljen za zgodnjo prekinitev). Primarna analiza je pokazala superiornost kabotegravirja v primerjavi s TDF/FTC s 66 % zmanjšanjem tveganja za pridobitev nove okužbe s HIV, razmerje tveganja (95 % IZ) 0,34 (0,18; 0,62); nadaljnje testiranje je pokazalo, da je bila ena od okužb prevalentna, kar je vodilo do 69 % zmanjšanja tveganja za novo okužbo glede na TDF/FTC (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 Primarni cilj učinkovitosti: Primerjava stopnje novih okužb s HIV med fazo randomizacije v študiji HPTN 083 (mITT, razširjeno retrospektivno virološko testiranje)

	kabotegravir (N=2278)	TDF/FTC (N=2281)	P-vrednost superiornosti
Bolnikov-let	3211	3193	
Nova okužba s HIV-1 (stopnja incidence na 100 bolnikov-let)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Po primarni analizi je bilo izvedeno razširjeno retrospektivno virološko testiranje, da bi bolje določili čas okužb s HIV. Posledično je bilo za eno izmed 13 novih okužb pri kabotegravirju določeno, da gre za prevalentno okužbo. Originalno razmerje tveganja (95 % IZ) iz primarne analize je 0,34 (0,18; 0,62).

Rezultati vseh analiz podskupin so bili skladni s skupnim zaščitnim učinkom, z manjšo stopnjo novih okužb s HIV-1, opaženo za preiskovance, ki so bili randomizirani v skupino s kabotegravirjem, v primerjavi s preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino s TDF/FTC (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Stopnja novih okužb s HIV-1 po podskupinah v študiji HPTN 083 (mITT, razširjeno retrospektivno virološko testiranje)

Podskupina	Kabotegravir incidenca na 100 bolnikov- let	Kabotegra vir bolnik- let	TDF/FTC incidenca na 100 bolnikov- let	TDF/FTC bolnik-let	RT (95 % IZ)

Starost					
< 30 let	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 let	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Spol					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TSŽ	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rasa (ZD)					
Črni	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Ne-črni	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Regija					
ZD	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinska Amerika	0,49	1021	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Azija	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= cisspolni moški, ki imajo spolne odnose z moškimi

TSŽ = Transspolne ženske, ki imajo spolne odnose z moškimi

HPTN 084

V HPTN 084, študiji superiornosti, je bilo 3224 cisspolnih žensk randomiziranih 1:1 in so prejemale bodisi kabotegravir (n = 1614) bodisi TDF/FTC (n = 1610) kot zdravilo slepe študije do 153. tedna.

Ob izhodišču je bila mediana starost preiskovank 25 let, > 99 % je bilo ne-belih, > 99 % je bilo cisspolnih žensk in 49 % je bilo starih < 25 let, z najvišjo starostjo 45 let.

Primarni cilj je bil stopnja novih okužb s HIV med preiskovankami, ki so bile randomizirane na peroralni kabotegravir in injekcije kabotegravirja v primerjavi s peroralnim TDF/FTC (popravljen za zgodnjo prekinitev). Primarna analiza je pokazala superiornost kabotegravirja v primerjavi s TDF/FTC, z 88 % zmanjšanjem tveganja za pridobitev nove okužbe s HIV-1, razmerja tveganja (95 % IZ) 0,12 (0,05; 0,31); nadaljnje testiranje je pokazalo, da je bila ena od okužb na kabotegravirju prevalentna, kar je vodilo do 90 % zmanjšanja tveganja za novo okužbo s HIV-1 glede na TDF/FTC (glejte preglednico 7).

Preglednica 7 Primarni cilj učinkovitosti v študiji HPTN 084: Primerjava stopenj novih okužb s HIV med fazo randomizacije (mITT, razširjeno retrospektivno virološko testiranje)

	Kabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	P-vrednost superiornosti
Bolnikov-let	1960	1946	
Nova okužba s HIV-1 (stopnja incidence na 100 bolnikov-let)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,10 (0,04; 0,27)		p< 0,0001

¹ Po primarni analizi je bilo izvedeno razširjeno retrospektivno virološko testiranje, da bi bolje določili čas okužb s HIV-1. Posledično je bilo za 1 izmed 4 novih okužb s HIV-1 pri kabotegravirju določeno, da gre za prevalentno okužbo. Originalno razmerje tveganja, popravljeno za zgodnjo prekinitev (95 % IZ) iz primarne analize je 0,12 (0,05; 0,31).

Rezultati prednačrtovanih analiz podskupin so bili skladni s skupnim zaščitnim učinkom, z manjšo stopnjo novih okužb s HIV-1, opaženo za preiskovance, ki so bili randomizirani v skupino s kabotegravirjem, v primerjavi s preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino s TDF/FTC (glejte preglednico 8).

Preglednica 8 Stopnja novih okužb s HIV-1 po podskupinah v študiji HPTN 084 (mITT, razširjeno retrospektivno virološko testiranje)

Podskupina	Kabotegravir incidenca na 100 bolnikov- let	Kabotegravir bolnikov-let	TDF/FTC incidenca na 100 bolnikov-let	TDF/FTC bolnikov- let	RT (95 % IZ)
Starost					
< 25 let	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 let	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
ITM					
< 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)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Apretude tablete pri otrocih, mlajših od 12 let, za preprečevanje okužbe s HIV-1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika kabotegravirja je podobna pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV. Farmakokinetična variabilnost kabotegravirja je zmerna do visoka. Pri preiskovancih, okuženih z virusom HIV, ki so sodelovali v študijah faze III, je bil interindividualni CVb% C_{tau} od 39 do 48 %. Večja interindividualna variabilnost, od 41 % do 89 %, je bila opažena pri dajanju enega odmerka dolgodelujoče injekcije kabotegravirja.

Preglednica 9 Farmakokinetični parametri po peroralnem jemanju kabotegravirja enkrat na dan in po začetni in nadaljevalni intramuskularni injekciji vsaka 2 meseca pri odraslih

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrična sredina (5., 95. percentil) ¹		
		$AUC_{(0-\text{tau})}^2$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Peroralno uvajanje ³ (izbirno)	30 mg enkrat na dan	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
začetna injekcija ⁴	600 mg i.m. začetni odmerek	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
injekcija na vsaka 2 meseca ⁵	600 mg i.m. vsaka 2 meseca	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ Vrednosti farmakokinetičnih parametrov so temeljile na individualnih *post-hoc* ocenah iz populacijskih farmakokinetičnih modelov za preiskovance v študijah faze III.

² tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno jemanje; 1 mesec za začetno injekcijo in 2 meseca za i.m. injekcije suspenzije s podaljšanim sproščanjem za injiciranje na vsaka 2 meseca.

³ Vrednosti farmakokinetičnih parametrov peroralnega uvajanja predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

⁴ Vrednosti C_{max} začetne injekcije primarno odražajo peroralno odmerjanje, ker je bila začetna injekcija aplicirana na isti dan, kot zadnji peroralni odmerek; vendar pa vrednosti $AUC_{(0-\text{tau})}$ in C_{tau} odražajo začetno injekcijo. Kadar ni bil uporabljen uvajalni peroralni odmerek pri prejemnikih, okuženih s HIV (n = 110), je bila opažena geometrična sredina (5., 95. percentil) C_{max} (1 teden po začetni injekciji) 1,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0,438; 5,69) in C_{tau} 1,43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0,403; 3,90).

⁵ Vrednosti farmakokinetičnih parametrov predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija

Injekcije kabotegravirja imajo z absorpcijo omejeno farmakokinetiko, ki je posledica počasne absorpcije iz glutealne mišice v sistemski obtok, kar vodi do dolgotrajne ohranitve plazemske koncentracije. Po enkratnem 600 mg intramuskularnem odmerku je koncentracija kabotegravirja v plazmi zaznavna prvi dan z medianimi koncentracijami kabotegravirja 4 ure po odmerku 0,290 µg/ml, kar je nad *in-vitro* PA-IC90, ki je 0,166 µg/ml, in doseže največjo koncentracijo v plazmi z mediano T_{max} 7 dni. Ciljne koncentracije so dosežene po začetni intramuskularni (i.m.) injekciji (glejte preglednico 9). Kabotegravir je bil v plazmi zaznaven do 52 tednov ali dlje po enkratni injekciji.

Porazdelitev

Podatki *in vitro* kažejo, da je kabotegravir v veliki meri (> 99 %) vezan na humane plazemske proteine. Po jemanju peroralnih tablet je bil srednji navidezni peroralni volumen porazdelitve (V_z/F) v plazmi 12,3 l. Pri ljudeh je bil ocenjen plazemski V_c/F kabotegravirja 5,27 l in V_p/F 2,43 l. Te ocene volumnov, če predpostavljamo visoko biorazpoložljivost, kažejo na to, da se nekaj kabotegravirja porazdeli v zunajcelični prostor.

Kabotegravir je prisoten v ženskem in moškem genitalnem traktu po enkratni 600 mg i.m. injekciji, kot je bilo opaženo v študiji pri zdravih preiskovancih (n = 15). Mediane koncentracije kabotegravirja 3. dan (najzgodnejši vzorec farmakokinetike v tkivih) so bile 0,49 µg/ml v cervikalnem tkivu, 0,29 µg/ml v cervikovaginalni tekočini, 0,37 µg/ml v vaginalnem tkivu, 0,32 µg/ml v rektalnem tkivu in 0,69 µg/ml v rektalni tekočini, kar je bilo nad PA-IC90 *in vitro*.

In vitro kabotegravir ni bil substrat organskega anionskega polipeptidnega prenašalca (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ali organskega kationskega prenašalca (OCT1 - organic cation transporter).

Biotransformacija

Kabotegravir se presnavlja predvsem z UGT1A1 in v manjši meri z UGT1A9. Kabotegravir je prevladujoča spojina, ki kroži v plazmi in predstavlja > 90 % celotnega plazemskega reaktivnega izotopa ogljika. Po peroralnem zaužitju se kabotegravir pri ljudeh izloča predvsem preko presnove; izločanje nespremenjenega kabotegravirja skozi ledvice je majhno (< 1 % odmerka). Sedeminštirideset odstotkov celotnega peroralnega odmerka kabotegravirja se nespremenjenega izloči z blatom. Ni znano, ali je vsa ali del te količine neabsorbirano zdravilo ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini razgradi, tako da nastane osnovna spojina. Opazili so, da je bil kabotegravir prisoten v duodenalnih vzorcih žolča. Glukuronidni presnovek je bil prisoten tudi v nekaterih, ampak ne vseh, duodenalnih vzorcih žolča. Sedemindvajset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči z urinom, predvsem v obliki glukuronidnega presnovka (75 % iz urina pridobljenega radioaktivnega materiala, 20 % celotnega odmerka).

Kabotegravir ni klinično pomemben zaviralec naslednjih encimov in prenašalcev: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 in UGT2B17, P-gp, BCRP, eksportna črpalka žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE - multidrug and toxin extrusion) 1, MATE 2-K, z odpornostjo proti več zdravilom povezani protein (MRP multidrug resistance - associated protein) 2 ali MRP4.

Izločanje

Povprečni navidezni končni razpolovni čas kabotegravirja je omejen s hitrostjo absorpcije in je ocenjen na 5,6 do 11,5 tednov po enem odmerku i.m. injekcije. Značilno daljši navidezni razpolovni čas v primerjavi s peroralnim kaže na izločanje iz mesta injiciranja v sistemski obtok. Navidezni CL/F je bil 0,151 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Plazemska izpostavljenost kabotegravirju se povečuje sorazmerno ali malenkost manj kot sorazmerno z odmerkom po enkratni in ponovljenih intramuskularnih injekcijah odmerkov od 100 mg do 800 mg.

Polimorfizmi

V meta analizi preskušanj z zdravimi in s HIV okuženimi preiskovanci so s HIV okuženi preiskovanci z UGT1A1 genotipi s slabo presnovo kabotegravirja imeli 1,2-kratno povprečno povečanje AUC, $C_{\max}$ in C_{τ} kabotegravirja v stanju dinamičnega ravnovesja po dajanju dolgodelujoče injekcije v primerjavi s preiskovanci z genotipi, povezanimi z normalno presnovo preko UGT1A1. Te razlike se ne smatrajo za klinično pomembne. Prilagoditev odmerka pri preiskovancih s polimorfizmom UGT1A1 ni potrebna.

Posebne populacije

Spol

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost kabotegravirju. Poleg tega v HPTN 083 študiji niso opazili klinično pomembnih razlik v plazemskih koncentracijah kabotegravirja med spoloma, vključno s cispolnimi moškimi in transspolnimi ženskami, z ali brez uporabe terapije z navzkrižno-spolnimi hormoni. Zato na podlagi spola odmerkov ni treba prilagoditi.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi rase odmerkov ni treba prilagoditi.

Indeks telesne mase (ITM)

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva ITM na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi ITM odmerkov ni treba prilagoditi.

Mladostniki

Populacijske farmakokinetične analize iz razvojnega programa kabotegravirja niso pokazale klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med mladostniškimi udeleženci in odraslimi, okuženimi ali neokuženimi s HIV-1, zato pri mladostnikih, ki tehtajo ≥ 35 kg, odmerka ni treba prilagoditi.

Preglednica 10 Farmakokinetični parametri po peroralnem jemanju kabotegravirja enkrat dnevno, po začetni intramuskularni injekciji ter nadaljevalni intramuskularni injekciji na vsaka 2 meseca pri preiskovanih mladostnikih, starih 12 do manj kot 18 let (≥ 35 kg)

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrična sredina (5., 95. percentil) ¹		
		AUC _(0-τ) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{τ} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
peroralno uvajanje (izbirno)	30 mg enkrat na dan	203 (136, 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
začetna injekcija ⁴	600 mg i.m. začetni odmerki	2085 (1056, 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
injekcija na vsaka 2 meseca ⁵	600 mg i.m. na vsaka 2 meseca	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

¹ Vrednosti farmakokinetičnih parametrov so temeljile na individualnih post-hoc ocenah iz populacijskih farmakokinetičnih modelov, tako v populaciji mladostnikov, okuženih s HIV-1 (n = 147), ki tehtajo 35,2 – 98,5 kg, kot v populaciji mladostnikov, ki niso okuženi s HIV (n = 62), ki tehtajo 39,9 – 167 kg.

² tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno jemanje; 1 mesec za začetno injekcijo, 2 meseca za i.m. injekcije suspenzije s podaljšanim sproščanjem za injiciranje na vsaka 2 meseca

³ Vrednosti farmakokinetičnih parametrov peroralnega uvajanja predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

⁴ Vrednosti C_{max} začetne injekcije primarno odražajo peroralno odmerjanje, ker je bila začetna injekcija aplicirana na isti dan, kot zadnji peroralni odmerek; vendar pa vrednosti $AUC_{(0-tau)}$ in C_{tau} odražajo začetno injekcijo.

⁵ Vrednosti farmakokinetičnih parametrov predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

Otroci

Farmakokinetika in priporočila za odmerjanje za kabotegravir pri pediatričnih posameznikih, starih manj kot 12 let ali ki tehtajo manj kot 35 kg, niso bili potrjeni.

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza kabotegravirja ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti na izpostavljenost kabotegravirju. Farmakokinetični podatki za kabotegravir pri preiskovancih, starejših od 65 let, so omejeni.

Okvara ledvic

Med preiskovanci s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 do < 30 ml/min in ki niso na dializi) in ujemajočimi zdravimi preiskovanci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Bolnikom z blago, zmerno ali hudo (brez dialize) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih na dializi kabotegravirja niso raziskali.

Okvara jeter

Med preiskovanci z zmerno okvaro jeter in ujemajočimi zdravimi preiskovanci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (Child-Pugh stopnja A ali B). Vpliva hude okvare jeter (Child-Pugh stopnja C) na farmakokinetiko kabotegravirja niso raziskali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenost in mutagenost

Kabotegravir v *in vitro* testih na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikronukleusnem testu, izvedenem *in vivo* na glodalcih, ni bil mutagen ali klastogen. Kabotegravir v dolgotrajnih študijah na miših in podganah ni bil karcinogen.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah, izpostavljenih peroralnim odmerkom do 1000 mg/kg/dan kabotegravirja (> 20 -kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku 30 mg/dan peroralno) ni bilo opaženih učinkov na moško ali žensko plodnost.

V študiji embriofetalnega razvoja niso ugotovili neželenih razvojnih izidov po peroralni uporabi kabotegravirja pri brejih kunkah vse do maternalnega toksičnega odmerka 2000 mg/kg/dan (0,66-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem peroralnem odmerku za človeka) ali brejih podganah v odmerkih do 1000 mg/kg/dan (> 30 -kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem peroralnem odmerku za človeka). Pri podganah so spremembe rasti plodov (zmanjšanje telesne mase) opazili pri odmerku 1000 mg/kg/dan. Študije na brejih podganah so pokazale, da kabotegravir prehaja skozi placento in ga je mogoče zaznati v plodovem tkivu.

Pri podganah je kabotegravir v pre- in postnatalnih študijah ponovljivo izzval zapoznel začetek skotitve ter povečanje števila mrtvorojenosti in umrljivost novorojenih živali pri 1000 mg/kg/dan (> 30 -kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem peroralnem odmerku za človeka). Manjši odmerek 5 mg/kg/dan kabotegravirja (približno 10-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem peroralnem odmerku za človeka) ni bil povezan z zapoznelo skotitvijo ali

umrljivostjo novorojenih živali. V študijah na kuncih in podganah kotitev s carskim rezom ni vplivala na preživetje. Glede na razmerje izpostavljenosti, pomen tega za človeka ni znan.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Vpliv dolgotrajnega vsakodnevne zdravljenja z velikimi odmerki kabotegravirja so ocenili v študijah toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov na podganah (26 tednov) in opicah (39 tednov). Pri peroralnih odmerkih kabotegravirja do 1000 mg/kg/dan pri podganah ali 500 mg/kg/dan pri opicah ni bilo z zdravilom povezanih neželenih učinkov.

V 14- in 28-dnevni študiji toksičnosti na opicah so opazili učinke na prebavila (izguba telesne mase, bruhanje, razpuščeni/vodeni iztrebki in zmerne do hude dehidracije), ki so bili posledica lokalnega dajanja zdravila (peroralno) in ne sistemske toksičnosti.

V trimesečni študiji na podganah, ko je bil kabotegravir apliciran v obliki mesečne subkutane (s.c.) injekcije (do 100 mg/kg/odmerek); mesečne i.m. injekcije (do 75 mg/kg/odmerek) ali tedenske s.c. injekcije (100 mg/kg/odmerek), niso zasledili neželenih učinkov in novih tarčnih toksičnosti za organe (pri izpostavljenostih > 49-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka 600 mg i.m. odmerek).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
polisorbat 20 (E432)
makrogol (E1521)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Rok uporabnosti suspenzije v injekcijski brizgi

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 2 uri pri temperaturi 25 °C. Ko se suspenzijo enkrat povleče v injekcijsko brizgo, jo je treba uporabiti čimprej, lahko pa se shranjuje do 2 uri. Po 2 urah je treba zdravilo, injekcijsko brizgo in iglo zavreči. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. V nasprotnem primeru je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Ne zamrzujte.

Suspenzija v injekcijski brizgi

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje

Rjava 3-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in s sivo aluminijasto prekrivno zaporko z oranžno plastično snemno zaporko.

Velikosti pakiranj so 1 viala ali 25 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Trdno držite vialo in močno stresajte polnih 10 sekund. Zasukajte vialo in preverite resuspendiranje. Vsebina mora biti enakomerna. Če suspenzija ni enakomerna, ponovno stresite vialo. Normalno je, da vidite majhne zračne mehurčke.

Popolna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom Apretude injekcija so na voljo v navodilu za uporabo (glejte Navodila za rokovanje).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Apretude 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg kabotegravirja v obliki natrijeve soli.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 155 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele, ovalne, filmsko obložene tablete (velikosti približno 8,0 mm x 14,3 mm), ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako 'SV CTV'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Apretude je v kombinaciji z varnejšimi spolnimi praksami indicirano za kratkoročno profilakso pred izpostavitvijo (PrEP – pre-exposure prophylaxis) za zmanjšanje tveganja za spolno pridobljeno okužbo s HIV-1 pri odraslih in mladostnikih z visokim tveganjem, ki tehtajo vsaj 35 kg (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zdravilo Apretude tablete se lahko uporablja kot:

- peroralno uvajanje za oceno prenašanja zdravila Apretude pred uporabo dolgodelujočih injekcij s kabotegravirjem.
- peroralno profilakso pred izpostavitvijo pri posameznikih, ki zamudijo načrtovan odmerek z injekcijo s kabotegravirjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Apretude smejo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje s profilakso pred izpostavitvijo HIV.

Bolniki morajo biti pred začetkom zdravljenja s kabotegravirjem testirani za HIV-1 (glejte poglavje 4.3). Kombinirani test antigen/protitelo in test na osnovi HIV-RNK morata biti negativna. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, se svetuje, da opravijo oba testa, tudi če bo rezultat testa na podlagi HIV-RNK na voljo šele po injiciranju kabotegravirja. Če kombinirana strategija testiranja, ki vključuje oba testa, ni na voljo, mora testiranje slediti lokalnim smernicam.

Pred uvedbo zdravila Apretude je treba skrbno izbrati bolnike, ki se strinjajo s predpisanim režimom odmerjanja in jim svetovati o pomembnosti upoštevanja načrtovanih obiskov za odmerjanje, da se pomaga zmanjšati tveganje za pridobitev okužbe s HIV-1.

Zdravstveni delavec in bolnik se lahko odločita za uporabo tablet kabotegravirja kot peroralnega uvajanja pred uvedbo injekcij zdravila Apretude, da se oceni njegovo prenašanje (glejte preglednico 1) ali pa se neposredno preide na uporabo injekcij zdravila Apretude (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Apretude injekcije).

Odmerjanje

Peroralno uvajanje

Kadar se uporabljajo za peroralno uvajanje, je treba tablete s kabotegravirjem jemati približno en mesec (vsaj 28 dni), da se oceni prenašanje kabotegravirja (glejte poglavje 4.4). Treba je vzeti eno 30 mg tableto zdravila Apretude enkrat dnevno, z ali brez hrane.

Preglednica 1 Priporočen načrt odmerjanja

	Peroralno uvajanje
Zdravilo	V 1. mesecu
Apretude	30 mg enkrat dnevno

Peroralno odmerjanje zaradi izpuščenih injekcij s kabotegravirjem

Če se več kot 7-dnevni zamudi načrtovanega obiska za injekcijo ne da izogniti, se lahko uporabi 30 mg tablete zdravila Apretude enkrat dnevno za nadomestitev enega načrtovanega obiska za injekcijo. Prvi odmerek peroralnega kabotegravirja (ali alternativnega peroralnega zdravljenja s profilakso pred izpostavitvijo) je treba vzeti dva meseca (+/- 7 dni) po zadnji injekciji kabotegravirja. Za trajanje peroralne profilakse pred izpostavitvijo, daljše od dveh mesecev, se priporoča alternativni režim peroralnemu kabotegravirju profilakse pred izpostavitvijo.

Odmerjanje injekcij je treba ponovno začeti na dan, ko se zaključi peroralno odmerjanje kabotegravirja, ali v 3 dneh potem (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Apretude injekcije).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Apretude tablete, mora vzeti izpuščeni odmerek čim prej, ko je mogoče, vendar prej kot 12 ur pred naslednjim odmerkom. Če je naslednji odmerek načrtovan v naslednjih 12 urah, bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka, ampak naj enostavno sledi običajnemu načrtu odmerjanja.

Bruhanje

Če bolnik bruha prej kot 4 ure po tem, ko je vzel tablete zdravila Apretude, mora vzeti drugo tableto zdravila Apretude. Če bolnik bruha več kot 4 ure po tem, ko je vzel tablete zdravila Apretude, mu ni treba vzeti druge tablete do naslednjega redno načrtovanega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Na voljo so omejeni podatki o uporabi kabotegravirja pri bolnikih, starih 65 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnja A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C, [glejte poglavje 5.2]) kabotegravirja niso preučevali.

Če se kabotegravir aplicira bolniku s hudo okvaro jeter, je pri uporabi potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina ≥ 60 do < 90 ml/min), zmerno (očistek kreatinina ≥ 30 do < 60 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 do < 30 ml/min in niso na dializi [glejte

poglavje 5.2]) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so na ledvičnem nadomestnem zdravljenju, kabotegravirja niso preučevali. Ker se kabotegravir v več kot 99 % veže na beljakovine, ni pričakovati, da bi dializa spremenila izpostavljenost kabotegravirju. Če se kabotegravir aplicira bolniku na ledvičnem nadomestnem zdravljenju, je pri uporabi potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kabotegravirja pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z neznanim ali pozitivnim statusom HIV-1 (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Uporaba hkrati z rifampicinom, rifapentinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom ali fenobarbitalom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Celotna strategija preprečevanja okužbe s HIV-1

Zdravilo Apertude morda ni vedno učinkovito za preprečevanje okužbe s HIV-1 (glejte poglavje 5.1). Koncentracije kabotegravirja povezane s pomembnim protivirusnim delovanjem (> 4-kratna proteinsko prilagojena inhibitorna koncentracija, PA-IC90, glejte poglavje 5.2), so dosežene in vzdrževane v nekaj urah po začetku peroralnega uvajanja. Natančen čas od uvedbe zdravila Apertude za HIV-1 PrEP do največje zaščite pred okužbo s HIV-1 ni znan. Natančen čas od uvedbe zdravila Apertude za profilakso pred izpostavitvijo HIV-1 do največje zaščite pred okužbo s HIV-1 ni znan.

Zdravilo Apertude je treba za profilakso pred izpostavitvijo uporabljati kot del celotne preventivne strategije pred okužbo s HIV-1, vključno z uporabo drugih ukrepov za preprečevanje HIV-1 (npr. poznavanje statusa HIV-1, redno testiranje za druge spolno prenosljive okužbe, uporaba kondomov).

Zdravilo Apertude se lahko uporablja za zmanjšanje tveganja pridobitve HIV-1 samo pri bolnikih, ki so potrjeno HIV negativni (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih je treba v rednih intervalih ponovno potrditi, da so HIV negativni. Kombinirani test antigen/protitelo in test na osnovi HIV-RNK morata biti negativna. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, se svetuje, da opravijo oba testa, tudi če bo rezultat testa na podlagi HIV-RNK na voljo šele po injiciranju kabotegravirja. Če kombinirana strategija testiranja, ki vključuje oba testa, ni na voljo, mora testiranje med uporabo zdravila Apertude slediti lokalnim smernicam.

Če so prisotni klinični simptomi, skladni z akutno virusno okužbo, in če se sumi na nedavno (< 1 mesec) izpostavljenost HIV-1, je treba ponovno potrditi status HIV-1.

Možno tveganje za odpornost

Možno je tveganje za razvoj odpornosti proti kabotegravirju, če bolnik pridobi HIV-1, bodisi pred, bodisi med jemanjem, pa tudi po prenehanju jemanja kabotegravirja. Za zmanjšanje tega tveganja je nujno, da se potrdi HIV-1 negativni status v rednih intervalih. Kombinirani test antigen/protitelo in test na osnovi HIV-RNK morata biti negativna. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, svetujemo, da opravijo oba testa, tudi če bo rezultat testa na podlagi HIV-RNK na voljo po injiciranju kabotegravirja.

Če kombinirana strategija testiranja, ki vključuje oba testa, ni na voljo, mora testiranje slediti lokalnim smernicam.

Bolniki, ki imajo diagnosticiran HIV-1, morajo nemudoma začeti s proti-retrovirusnim zdravljenjem (ART – anti-retroviral therapy).

Zdravilo Apretude samo ne predstavlja celotnega režima zdravljenja HIV-1 in pri nekaterih bolnikih z neodkrito okužbo s HIV-1, ki so jemali samo zdravilo Apretude, so se pojavile mutacije odpornosti HIV-1.

Po prenehanju uporabe kabotegravirja, je treba pri bolnikih s stalnim tveganjem za pridobitev HIV razmisliti o alternativnih oblikah profilakse pred izpostavitvijo in jih uvesti v 2 mesecih po zadnji injekciji kabotegravirja.

Pomembnost sodelovanja

Bolnikom je treba periodično svetovati glede strogega upoštevanja priporočenega režima odmerjanja peroralnega uvažanja za zagotovitev zmanjšanja pridobitve HIV-1 in možnega razvoja odpornosti.

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z uporabo kabotegravirja so zelo redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), Stevens-Johnsonovom sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna.

Ko se bolnikom predpiše zdravilo, jim je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z kabotegravirjem takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju (kot je primerno). Če je pri bolniku zaradi uporabe kabotegravirja prišlo do resne reakcije, kot sta SJS ali TEN, se zdravljenja s kabotegravirjem pri tem bolniku nikoli ne sme ponovno uvesti.

Preobčutljivostne reakcije

V povezavi z inhibitorji integraze, vključno s kabotegravirjem, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Za te reakcije so bili značilni izpuščaj, sistemski pojavi in včasih motnje v delovanju organov, vključno z okvaro jeter. Treba je nemudoma prenehati z dajanjem zdravila Apretude in drugih podobnih zdravil, če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivostnih reakcij (med drugim hud izpuščaj ali izpuščaj v povezavi z zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, ustne lezije, konjunktivitis, obrazni edem, hepatitis, eozinofilija ali angioedem). Treba je spremljati klinični status, vključno z jetrnimi aminotransferazami, in začeti ustrezno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Hepatotoksičnost

Pri omejenem številu bolnikov z znano okvaro ali brez znane predhodno obstoječe okvare jeter, ki so prejeli kabotegravir, so poročali o hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.8). Za lažjo identifikacijo bolnikov, pri katerih lahko obstaja tveganje za hepatotoksičnost, so v kliničnih študijah uporabljali peroralno uvažanje kabotegravirja.

Priporočljivo je klinično in laboratorijsko spremljanje in v primeru potrjene hepatotoksičnosti je treba prenehati z zdravljenjem z zdravilom Apretude ter bolnike zdraviti, kot je klinično indicirano.

Mladostniki

Pri uporabi kabotegravirja so poročali o samomorilnih mislih in poskusih samomora, zlasti pri tistih z obstoječo psihiatrično boleznijo (glejte poglavje 4.8). Čeprav klinične študije niso pokazale povečane incidence psihiatričnih bolezni pri mladostnikih v primerjavi z odraslimi osebami, je treba glede na

ranljivost mladostniške populacije, mladostnikom svetovati pred predpisovanjem in občasno med prejetjem zdravila Apretude ter jih zdraviti, kot je klinično indicirano.

Interakcije z zdravili

Previdnost je potrebna pri sočasnem predpisovanju zdravila Apretude tablete z zdravili, ki lahko zmanjšajo izpostavljenost zdravilu Apretude (glejte poglavje 4.5).

Priporočljivo je, da se jemlje antacide, ki vsebujejo polivalentne katione, vsaj 2 uri pred in 4 ure po jemanju tablet zdravila Apretude (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko kabotegravirja

Kabotegravir se presnavlja predvsem z uridindifosfat-glukuronozil transferazo (UGT) 1A1 in v manjši meri z UGT1A9. Pri zdravilih, ki so močni induktorji UGT1A1 ali UGT1A9, se pričakuje zmanjšanje plazemskih koncentracij kabotegravirja, kar vodi v zmanjšanje učinkovitosti (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2 spodaj). Pri osebah, ki slabo presnavljajo preko UGT1A1, so bili srednji AUC, C_{max} in C_{tau} peroralnega kabotegravirja do 1,5-krat povečani, kar predstavlja največje klinično zaviranje UGT1A1 (glejte poglavje 5.2). V prisotnosti UGT1A1 zaviralcev prilagajanje odmerka zdravila Apretude ni potrebno.

Kabotegravir je substrat za P-glikoprotein (P-gp) in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein), vendar zaradi njegove visoke permeabilnosti ni pričakovati sprememb v absorpciji, kadar je apliciran hkrati z zaviralci P-gp ali BCRP.

Učinek kabotegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Kabotegravir *in vivo* ne vpliva na midazolam, testni substrat za citokrom P450 (CYP) 3A4. Kabotegravir *in vitro* ni induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Kabotegravir je *in vitro* zaviral organske anionske prenašalce (OAT - organic anion transporters) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) in OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Kabotegravir lahko poveča AUC substratov OAT1/3 za do približno 80 %, zato je pri sočasni uporabi z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati OAT1/3 (npr. metotreksat), priporočena previdnost.

Na podlagi *in vitro* in kliničnega profila interakcij z zdravili za kabotegravir ni pričakovati, da bi spremenil koncentracije drugih protiretrovirusnih zdravil, vključno z zaviralci proteaze, zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci integraze, zaviralci vstopa ali ibalizumabom.

Podatki o interakcijah med zdravili, ki so navedeni v preglednici 2, so pridobljeni iz študij s peroralnim kabotegravirjem (zvečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje kot "↓", brez spremembe kot "↔", površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa kot "AUC", maksimalna zabeležena koncentracija kot " C_{max} ", koncentracija na koncu odmernega intervala pa kot " $C\tau$ ").

Preglednica 2

Interakcije med zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Geometrijsko povprečje spremembe (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
<i>HIV-1 Protiretrovirusna zdravila</i>		
Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: etravirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Etravirin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja. Prilagoditev odmerka zdravila Apetude tablete ni potrebna.
Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: rilpivirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpivirin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja ali obratno. Pri sočasni uporabi z rilpivirinom prilagoditev odmerka zdravila Apetude ali rilpivirina ni potrebna.
<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin okskarbazepin fenitoin fenobarbital	kabotegravir ↓	Induktorji presnove lahko značilno znižajo plazemsko koncentracijo kabotegravirja. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antacidi</i>		
antacidi (npr. magnezij, aluminij ali kalcij)	kabotegravir ↓	Sočasna uporaba antacidnih dodatkov lahko zmanjša absorpcijo peroralno zaužitega kabotegravirja in ni bila preučevana. Antacide, ki vsebujejo polivalentne katione, je priporočljivo vzeti vsaj 2 uri pred ali 4 ure po peroralnem jemanju zdravila Apetude (glejte poglavje 4.4).
<i>Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
rifampicin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin je značilno znižal plazemsko koncentracijo kabotegravirja, kar se verjetno kaže v izgubi terapevtskega učinka. Priporočila glede odmerjanja pri sočasni uporabi zdravila Apetude in rifampicina niso bila določena; sočasna uporaba zdravila Apetude in rifampicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifapentin	kabotegravir ↓	Rifapentin lahko značilno zniža plazemske koncentracije kabotegravirja. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Rifabutin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) in levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 %	Kabotegravir ni značilno spremenil plazemskih koncentracij etinilestradiola in levonorgestrela do klinično pomembnega obsega. Pri sočasni uporabi z zdravilom Apretude tablete odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.
	LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Če ženska namerava zanositi, se je treba z njo pogovoriti glede koristi in tveganj začetka/nadaljevanja profilakse pred izpostavitvijo z zdravilom Apretude.

Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi kabotegravirja pri nosečnicah. Učinek kabotegravirja na nosečnost ni znan.

V študijah na brejih podganah in kuncih kabotegravir ni bil teratogen, a je izpostavljenost odmerkom, večjim od terapevtskih, kazala na škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri živalih (glejte poglavje 5.3). Pomembnost za nosečnost pri ljudeh ni znana.

Uporaba zdravila Apretude tablete med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če pričakovane koristi pretehtajo možno tveganje za plod.

Dojenje

Na podlagi podatkov na živalih je pričakovati, da se bo kabotegravir pri človeku izločal v materino mleko, čeprav na ljudeh tega niso potrdili.

Priporočljivo je, da ženske dojijo samo v primeru, da pričakovana korist pretehta možno tveganje za dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu kabotegravirja na moško ali žensko plodnost. Raziskave na živalih ne nakazujejo vpliva kabotegravirja na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z zdravilom Apretude tablete poročali o omotici, zaspanosti in utrujenosti. Pri presoji bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov zdravila Apretude tablete.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročana neželena učinka v HPTN 083 sta bila: glavobol (17 %), in driska (14 %).

Najpogostejše poročana neželena učinka v HPTN 084 sta bila: glavobol (23 %) in zvišanje transaminaz (19 %).

V povezavi z uporabo kabotegravirja so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, Stevens-Johnsonovom sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (gletje poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki za kabotegravir so bili ugotovljeni v kliničnih študijah III. Faze; HPTN 083 in HPTN 084; in iz podatkov iz obdobja trženja zdravila. V študiji HPTN 083 je bil mediani čas na zdravlilu slepe študije 65 tednov in 2 dni (1 dan do 156 tednov in 1 dan), s skupno izpostavljenostjo kabotegravirju 3231 bolnikov-let. V študiji HPTN 084 je bil mediani čas na zdravlilu slepe študije 64 tednov in 1 dan (1 dan do 153 tednov in 1 dan), s skupno izpostavljenostjo kabotegravirju 2009 bolnikov-let.

Neželeni učinki pri odraslih in mladostnikih, ki se smatrajo, da so vsaj verjetno povezani s kabotegravirjem, so navedeni v preglednici 3 glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 3 Seznam neželenih učinkov¹

Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost*
Psihiatrične motnje	pogosti	nenormalne sanje insomnia depresija anksioznost
	občasni	poskus samomora; samomorilne misli (zlasti pri bolnikih z že obstoječo psihiatrično boleznijo)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
	občasni	somnolenca
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska
	pogosti	navzea bolečina v trebuhu ¹ napenjanje bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj ²
	občasni	urtikarija* angioedem*
	zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija ³
	pogosti	utrujenost splošno slabo počutje
Preiskave	zelo pogosti	zvišanje transaminaz
	občasni	zvišanje telesne mase zvišanje vrednosti bilirubina v krvi

¹ Bolečina v trebuhu vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: bolečina v zgornjem delu trebuha in bolečina v trebuhu.

² Izpuščaj vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj.

³ Pireksija vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: zvišana telesna temperatura in vročica.

*Glejte poglavje 4.4.

Opis izbranih neželenih učinkov

Povečanje telesne mase

V HPTN 083 so v 41. tednu preiskovanci, ki so prejeli kabotegravir, pridobili mediano 1,2 kg (Interkvartilno območje [IQR - Interquartile Range] -1,0; 3,5 n=1623) in v 97. tednu 2,1 kg (IQR; -0,9; 5,9 n=601) telesne mase od izhodišča; preiskovanci v skupini s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (TDF)/emtricitabinom (FTC) so v 41. tednu pridobili mediano 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4 n=1611) in v 97. tednu 1,0 kg (IQR; -1,9; 4,0 n=598) telesne mase od izhodišča, v tem vrstnem redu.

V HPTN 084 so v 41. tednu preiskovanci, ki so prejeli kabotegravir, pridobili mediano 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0 n=1151) in v 97. tednu 4,0 kg (IQR; 0,0; 8,0 n=216) telesne mase od izhodišča; preiskovanci v skupini s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (TDF)/emtricitabinom (FTC) so v 41. tednu pridobili mediano 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0 n=1131) in v 97. tednu 3,0 kg (IQR; -1,0; 6,0 n=218) telesne mase od izhodišča, v tem vrstnem redu.

Spremembe laboratorijskih parametrov

Pri obeh študijah HPTN 083 in HPTN 084 so opazili, da je imel podoben delež preiskovancev v skupini s kabotegravirjem in v skupini s TDF/FTC povišane ravni jetrnih transaminaz (ALT/AST) in največja povišanja od izhodišča so bila večinoma 1. in 2. stopnje. V HPTN 083 je bilo število preiskovancev v skupini s kabotegravirjem v primerjavi s skupino s TDF/FTC, ki so imeli največje povišanje ravni ALT od izhodišča 3. ali 4. stopnje, 40 (2 %) v primerjavi s 44 (2 %), in ravni AST 68 (3 %) v primerjavi z 79 (3 %). V HPTN 084 je bilo število preiskovancev v skupini s kabotegravirjem v primerjavi s skupino s TDF/FTC, ki so imeli največje povišanje ravni ALT od izhodišča 3. ali 4. stopnje, 12 (< 1 %) v primerjavi z 18 (1 %), in ravni AST 15 (< 1 %) v primerjavi s 14 (< 1 %). Nekaj preiskovancev v obeh skupinah, s kabotegravirjem in TDF/FTC, je imelo neželena učinka povišanje AST ali ALT, kar je vodilo do prekinitve zdravljenja s preučevanim zdravilom. V HPTN 083 je bilo število preiskovancev v skupini s kabotegravirjem v primerjavi s skupino s TDF/FTC, ki so prenehali sodelovanje zaradi povišanja ALT, 29 (1 %) v primerjavi z 31 (1 %), zaradi povišanja AST pa 7 (< 1 %) v primerjavi z 8 (< 1 %). V HPTN 084 je bilo število preiskovancev v skupini s kabotegravirjem v primerjavi s skupino s TDF/FTC, ki so prenehali sodelovanje zaradi povišanja ALT, 12 (< 1 %) v primerjavi s 15 (< 1 %), prekinitve zaradi zvišanja AST pa ni bilo.

Mladostniki

Na podlagi podatkov iz dveh odprtih, multicentričnih kliničnih preskušanj (HPTN 083-01 and HPTN 084-01) pri 64 mladostnikih s tveganjem, ki niso bili okuženi s HIV (ki tehtajo ≥ 35 kg ob vključitvi) in ki so prejeli kabotegravir, pri mladostnikih niso opazili novih varnostnih tveganj v primerjavi z varnostnim profilom pri odraslih, ki prejemajo kabotegravir za profilakso pred izpostavitvijo HIV-1 v študijah HPTN 083 in HPTN 084.

Na osnovi podatkov iz analize 16. tedna študije MOCHA pri mladostnikih, okuženih s HIV (starih vsaj 12 let in ki tehtajo ≥ 35 kg), ki prejemajo osnovno kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, pri mladostnikih niso opazili novih varnostnih tveganj ob dodatku peroralnega kabotegravirja, ki mu sledi injiciranje kabotegravirja (n = 29), v primerjavi z varnostnim profilom, ki je ugotovljen za kabotegravir pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila Apretude ne obstaja specifično zdravljenje. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti podporno z ustreznim spremljanjem, kot je potrebno.

Za kabotegravir je znano, da se visoko veže na proteine v plazmi; zato dializa verjetno ne bo v pomoč pri odstranjevanju zdravila iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci integraze, oznaka ATC: J05AJ04.

Mehanizem delovanja

Kabotegravir zavira HIV integrazo z vezavo na aktivno mesto integraze in preprečuje prenos zapisa pri vgradnji retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je bistvenega pomena za replikacijski cikel HIV.

Farmakodinamični učinki

Protivirusno delovanje v celični kulturi

Kabotegravir je deloval protivirusno proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1. Povprečna koncentracija kabotegravirja, potrebna za zmanjšanje virusne replikacije za 50 % (EC_{50}), je bila v mononuklearnih celicah periferne krvi (MCPK) 0,22 nM, v celicah 293T 0,74 nM in v celicah MT-4 0,57 nM. Kabotegravir je v celični kulturi deloval protivirusno proti skupini 24 kliničnih izolatov HIV-1 (trije v vsaki podskupini skupine M: A, B, C, D, E, F in G in 3 v skupini O); vrednosti EC_{50} za HIV-1 so bile od 0,02 nM do 1,06 nM. Vrednosti EC_{50} kabotegravirja proti trem kliničnim izolatom HIV-2 so bile od 0,10 nM do 0,14 nM.

Protivirusno delovanje v kombinaciji z drugimi zdravili

Nobeno zdravilo z inherentno proti-HIV aktivnostjo ni bilo antagonistično protiretrovirusni aktivnosti kabotegravirja (izvedena so bila *in vitro* ovrednotenja v kombinaciji z rilpivirinom, lamivudinom, tenofovirjem in emtricitabinom).

Odpornost in vitro

Izolacija iz divjega tipa HIV-1 in delovanje proti odpornim sevom: med 112-dnevnim prehodom seva IIIB niso opazili virusov z več kot 10-kratnim povečanjem EC_{50} kabotegravirja. Po prehodu divjega tipa HIV-1 (s polimorfizmom T124A) so se v prisotnosti kabotegravirja pojavile naslednje mutacije integraze (IN): Q146L (razpon večkratnika spremembe: od 1,3 do 4,6), S153Y (razpon večkratnika spremembe: od 2,8 do 8,4) in I162M (2,8-kratna sprememba). Kot je omenjeno zgoraj, je detekcija T124A selekcija že obstoječe manjšinske različice, ki nima diferencialne občutljivosti za kabotegravir. Med prehodom divjega tipa HIV-1 NL-432 v prisotnosti 6,4 nM kabotegravirja do 56. dne niso bile izbrane nobene aminokislinske substitucije v regiji integraze.

Med multiplimi mutanti so največja večkratnika spremembe opazili pri mutanth, ki so imeli Q148K ali Q148R. E138K/Q148H je občutljivost za kabotegravir zmanjšal 0,92-krat, E138K/Q148R 12-krat in E138K/Q148K 81-krat. G140C/Q148R je občutljivost za kabotegravir zmanjšal 22-krat in G140S/Q148R 12-krat. Medtem ko N155H ni spremenil občutljivosti za kabotegravir, je N155H/Q148R občutljivost zanj 61-krat zmanjšal. Drugi multipli mutanti, ki so povzročili od 5- do 10-kratno spremembo, so: T66K/L74M (6,3-krat), G140S/Q148K (5,6-krat), G140S/Q148H (6,1-krat) in E92Q/N155H (5,3-krat).

Odpornost in vivo

HPTN 083

V primarni analizi študije HPTN 083 je bilo v skupini s kabotegravirjem 13 novih okužb, v skupini s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (TDF)/emtricitabinom (FTC) pa 39. V skupini s kabotegravirjem se je 5 novih okužb pojavilo, ko so prejeli injekcije kabotegravirja za profilakso

pred izpostavitvijo, od teh so 4 preiskovanci prejeli injekcije ob načrtovanem času, 1 preiskovanec pa izven načrtovanega časa. Pet novih okužb se je pojavilo ≥ 6 mesecev po zadnjem odmerku kabotegravirja za profilakso pred izpostavitvijo. Tri nove okužbe so se pojavile v obdobju peroralnega uvajanja.

Genotipizacija in fenotipizacija HIV sta bili izvedeni ob prvem obisku, kjer je bila virusna obremenitev > 500 kopij/ml. Izmed 13 novih okužb v skupini s kabotegravirjem so imeli 4 preiskovanci mutacije odpornosti proti INSTI. V skupini s TDF/FTC so bili med 4 preiskovanci z odpornostjo proti NRTI (vključno s 3, ki so imeli multioodpornost) 3 z M184V/I in eden s K65R.

Nobeden izmed 5 preiskovancev, ki so bili okuženi po podaljšani prekinitvi zdravljenja s kabotegravirjem, ni imel mutacij odpornosti proti INSTI. Pri enem od 5 preiskovancev s samo 770 kopij/ml HIV-1 RNA niso mogli izvesti ne genotipizacije, ne fenotipizacije. Pri enem od preostalih 4 preiskovancev niso mogli izvesti fenotipizacije integraze. Preostali 3 preiskovanci so obdržali občutljivost na vse INSTI.

Trije preiskovanci so se okužili v obdobju peroralnega uvajanja, preden so prejeli injekcije kabotegravirja. En preiskovanec z nedoločljivimi ravnmi kabotegravirja v plazmi ni imel mutacij odpornosti proti INSTI in je bil občutljiv na vse INSTI. Dva preiskovanca z določljivimi koncentracijami kabotegravirja v plazmi sta imela mutacije odpornosti proti INSTI. Prvi preiskovanec je imel mutacije odpornosti proti INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R in E157Q. Fenotipizacije integraze niso mogli izvesti. Drugi preiskovanec je imel mutacije odpornosti proti INSTI E138A in Q148R. Ta virus je bil odporen proti kabotegravirju (kratnik spremembe = 5,92), vendar občutljiv na dolutegravir (večkratnik spremembe = 1,69).

Pet preiskovancev je pridobilo HIV-1, pri 4 preiskovancih ne glede na injekcije kabotegravirja v načrtovanem času, pri enem preiskovancu pa z injekcijo izven načrtovanega časa. Dva preiskovanca sta imela prenizko virusno obremenitev za analizo. Tretji preiskovanec ni imel mutacij odpornosti proti INSTI ob prvem obisku, kjer je bila ugotovljena viremija (17. teden), vendar je imel R263K 112 in 117 dni kasneje. Medtem ko po 112 dneh fenotipizacije niso mogli izvesti, pa je fenotipizacija po 117 dneh pokazala, da je ta virus občutljiv tako na kabotegravir (večkratnik spremembe = 2,32) kot na dolutegravir (večkratnik spremembe = 2,29). Četrty preiskovanec je imel mutacije odpornosti proti INSTI G140A in Q148R. Fenotipizacija je pokazala odpornost proti kabotegravirju (večkratnik spremembe = 13), vendar občutljivost na dolutegravir (večkratnik spremembe = 2,09). Peti preiskovanec ni imel mutacij odpornosti proti INSTI.

Poleg 13 novih okužb je bil en dodatni preiskovanec okužen s HIV-1 ob vključitvi in v tem času ni imel mutacij odpornosti proti INSTI, vendar pa so 60 dni pozneje zaznali mutacije odpornosti proti INSTI E138K in Q148K. Fenotipizacije niso mogli izvesti.

Po primarni analizi so izvedli razširjeno retrospektivno virološko testiranje, da bi bolje določili čas okužb s HIV. Posledično je bilo za eno izmed 13 novih okužb pri preiskovancu, ki je prejel injekcije kabotegravirja v načrtovanem času, določeno, da gre za prevalentno okužbo.

HPTN 084

V primarni analizi študije HPTN 084 so bile 4 nove okužbe v skupini s kabotegravirjem in 36 v skupini s TDF/FTC.

V skupini s kabotegravirjem sta se 2 novi okužbi pojavili med prejetjem injekcij; en preiskovanec je imel 3 zakasnjene injekcije kabotegravirja, nobeden od njiju pa se ni držal načrtovanega režima zdravljenja s peroralnim kabotegravirjem.

Dve novi okužbi sta se pojavili po zadnjem odmerku peroralnega kabotegravirja; nobeden od njiju se ni držal načrtovanega režima zdravljenja s peroralnim kabotegravirjem. Do prvega HIV-pozitivnega obiska je prišlo približno 11 tednov po vključitvi pri enem preiskovancu in 57 tednov po vključitvi pri drugem.

Genotipizacija HIV je bila izvedena ob prvem obisku, kjer je bila virusna obremenitev > 500 kopij/ml (prvi obisk, ob katerem je bila ugotovljena viremija). Rezultati genotipizacije HIV so bili na voljo za 3 od 4 preiskovancev v skupini s kabotegravirjem. Večjih mutacij odpornosti proti INSTI niso zaznali.

Rezultati genotipizacije HIV so bili na voljo za 33 od 36 novih okužb v skupini s TDF/FTC. En preiskovanec je imel večjo NRTI mutacijo (M184V); ta preiskovanec je imel tudi odpornost proti NNRTI z mutacijo K103N. Devet drugih preiskovancev je imelo odpornost proti NNRTI (7 jih je imelo K103N, samo ali z E138A ali P225H; 1 je imel samo K101E; 1 je imel samo E138K).

Po primarni analizi so izvedli razširjeno retrospektivno virološko testiranje, da bi bolje določili čas okužb s HIV-1. Posledično je bilo za 1 izmed 4 novih okužb s HIV-1 pri preiskovancih, ki so prejeli kabotegravir, določeno, da gre za prevalentno okužbo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost kabotegravirja za profilakso pred izpostavitvijo je bila ocenjena v dveh randomiziranih (1:1), dvojno slepih, multicentričnih, dvokrakih, kontroliranih študijah. Učinkovitost kabotegravirja so primerjali z dnevnim peroralnim dizoprosiltenofovirijevim fumaratom (TDF)/emtricitabinom (FTC).

Preiskovanci, ki so bili randomizirani na kabotegravir, so začeli s peroralnim uvajanjem kabotegravirja, t.j. 30 mg tableto kabotegravirja in placebom dnevno, 5 tednov, nato pa nadaljevali z intramuskularno (i.m.) injekcijo kabotegravirja (ena 600 mg injekcija 1. in 2. mesec, nato pa vsaka dva meseca) in dnevno tableto placeba. Preiskovanci, ki so bili randomizirani na TDF/FTC, so začeli s peroralnim uvajanjem TDF 300 mg/FTC 200 mg in placebom, 5 tednov, nato pa nadaljevali s peroralnim TDF 300 mg/FTC 200 mg dnevno in placebo (i.m.) injekcijo (3 ml, 20 % lipidna emulzija za injiciranje 1. in 2. mesec, nato pa vsaka dva meseca).

HPTN 083

V HPTN 083, študiji ne-inferiornosti, je bilo 4566 cispolnih moških in transspolnih žensk, ki imajo spolne odnose z moškimi, randomiziranih 1:1 in so prejeli bodisi kabotegravir (n = 2281) bodisi TDF/FTC (n = 2285) kot zdravili slepe študije, do 153. tedna.

Ob izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 26 let, 12 % je bilo transspolnih žensk, 72 % je bilo ne-belcev, 67 % je bilo mlajših od 30 let in < 1 % je bilo starejših od 60 let.

Primarni cilj je bila stopnja novih okužb s HIV med preiskovanci, ki so bili randomizirani na peroralni kabotegravir in injekcije kabotegravirja v primerjavi s peroralnim TDF/FTC (popravljen za zgodnjo prekinitev). Primarna analiza je pokazala superiornost kabotegravirja v primerjavi s TDF/FTC s 66 % zmanjšanjem tveganja za pridobitev nove okužbe s HIV, razmerje tveganja (95 % IZ) 0,34 (0,18; 0,62); nadaljnje testiranje je pokazalo, da je bila ena od okužb prevalentna, kar je vodilo do 69 % zmanjšanja tveganja za novo okužbo glede na TDF/FTC (glejte preglednico 4).

Preglednica 4 Primarni cilj učinkovitosti: Primerjava stopnje novih okužb s HIV med fazo randomizacije v študiji HPTN 083 (mITT, razširjeno retrospektivno virološko testiranje)

	kabotegravir (N=2278)	TDF/FTC (N=2281)	P-vrednost superiornosti
Bolnikov-let	3211	3193	
Nove okužbe s HIV-1 (stopnja incidence na 100 bolnikov-let)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Po primarni analizi je bilo izvedeno razširjeno retrospektivno virološko testiranje, da bi bolje določili čas okužb s HIV. Posledično je bilo za eno izmed 13 novih okužb pri kabotegravirju določeno, da gre

za prevalentno okužbo. Originalno razmerje tveganja (95 % IZ) iz primarne analize je 0,34 (0,18; 0,62).

Rezultati vseh analiz podskupin so bili skladni s skupnim zaščitnim učinkom, z manjšo stopnjo novih okužb s HIV-1, opaženo za preiskovance, ki so bili randomizirani v skupino s kabotegravirjem, v primerjavi s preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino s TDF/FTC (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 Stopnja novih okužb s HIV-1 po podskupinah v študiji HPTN 083 (mITT, razširjeno retrospektivno virološko testiranje)

Podskupina	Kabotegravir incidenca na 100 bolnikov- let	Kabotegra vir bolnik- let	TDF/FTC incidenca na 100 bolnikov- let	TDF/FTC bolnik-let	RT (95 % IZ)
Starost					
< 30 let	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 let	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Spol					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TSŽ	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rasa (ZD)					
Črni	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Ne-črni	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Regija					
ZD	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinska Amerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Azija	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= cispolni moški, ki imajo spolne odnose z moškimi

TSŽ = transspolne ženske, ki imajo spolne odnose z moškimi

HPTN 084

V HPTN 084, študiji superiornosti, je bilo 3224 cispolnih žensk randomiziranih 1:1 in so prejemale bodisi kabotegravir (n = 1614), bodisi TDF/FTC (n = 1610) kot zdravilo slepe študije do 153. tedna.

Ob izhodišču je bila mediana starost preiskovank 25 let, > 99 % je bilo ne-belih, > 99 % je bilo cispolnih žensk in 49 % je bilo starih < 25 let, z najvišjo starostjo 45 let.

Primarni cilj je bil stopnja novih okužb s HIV med preiskovankami, ki so bile randomizirane na peroralni kabotegravir in injekcije kabotegravirja v primerjavi s peroralnim TDF/FTC (popravljen za zgodnjo prekinitev). Primarna analiza je pokazala superiornost kabotegravirja v primerjavi s TDF/FTC, z 88 % zmanjšanjem tveganja za pridobitev nove okužbe s HIV-1, razmerja tveganja (95 % IZ) 0,12 (0,05; 0,31); nadaljnje testiranje je pokazalo, da je bila ena od okužb na kabotegravirju prevalentna, kar je vodilo do 90 % zmanjšanja tveganja za novo okužbo s HIV-1 glede na TDF/FTC (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Primarni cilj učinkovitosti v študiji HPTN 084: Primerjava stopenj novih okužb s HIV med fazo randomizacije (mITT, razširjeno retrospektivno virološko testiranje)

	Kabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	P-vrednost superiornosti
--	--------------------------	---------------------	-----------------------------

<u>Bolnikov-let</u>	1960	1946	
Nove okužbe s HIV-1 (stopnja incidence na 100 bolnikov-let)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹ Po primarni analizi je bilo izvedeno razširjeno retrospektivno virološko testiranje, da bi bolje določili čas okužb s HIV-1. Posledično je bilo 1 izmed 4 novih okužb s HIV-1 pri kabotegravirju določeno, da gre za prevalentno okužbo. Originalno razmerje tveganja, popravljeno za zgodnjo prekinitev, (95 % IZ) iz primarne analize je 0,12 (0,05; 0,31).

Rezultati prednačrtovanih analiz podskupin so bili skladni s skupnim zaščitnim učinkom, z manjšo stopnjo novih okužb s HIV-1, opaženo za preiskovance, ki so bili randomizirani v skupino s kabotegravirjem, v primerjavi s preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino s TDF/FTC (glejte preglednico 7).

Preglednica 7 Stopnja novih okužb s HIV-1 po podskupinah v študiji HPTN 084 (mITT, razširjeno retrospektivno virološko testiranje)

Podskupina	Kabotegravir incidenca na 100 bolnikov- let	Kabotegravir bolnikov-let	TDF/FTC incidenca na 100 bolnikov-let	TDF/FTC bolnikov- let	RT (95 % IZ)
Starost					
< 25 let	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 let	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
ITM					
< 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)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Apretude tablete pri otrocih, mlajših od 12 let, za preprečevanje okužbe s HIV-1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika kabotegravirja je podobna pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV, z enako ADME, opaženo med vsemi populacijami. Farmakokinetična variabilnost kabotegravirja je zmerna. Pri zdravih preiskovancih, ki so sodelovali v študijah faze I, je bil interindividualni CVb% za AUC, C_{max} in C_{tau} od 26 do 34 % v študijah z zdravimi preiskovanci. Intraindividualna variabilnost (CVw%) je manjša kot interindividualna variabilnost.

Preglednica 8 Farmakokinetični parametri po peroralnem jemanju kabotegravirja enkrat na dan pri odraslih

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrična sredina (5., 95. percentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
peroralno uvajanje ³	30 mg enkrat na dan	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹ Vrednosti farmakokinetičnih parametrov so temeljile na individualnih post-hoc ocenah iz populacijskih farmakokinetičnih modelov za preiskovance v študijah zdravljenja faze III.

² tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno jemanje.

³ Vrednosti farmakokinetičnih parametrov peroralnega uvajanja predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se kabotegravir hitro absorbira, z medianim T_{max} 3 ure po odmerku v obliki tablete. Pri enkrat dnevnem odmerjanju je farmakokinetično stanje ravnovesja doseženo v 7 dneh. Kabotegravir se lahko jemlje z ali brez hrane. Biološka razpoložljivost kabotegravirja je neodvisna od vsebnost obroka: obroki z visoko vsebnostjo maščob so povečali $AUC_{(0-\infty)}$ kabotegravirja za 14 % in povečali C_{max} za 14 % glede na pogoje na tešče. Ta povečanja niso klinično pomembna.

Absolutna biološka biorazpoložljivost kabotegravirja ni bila potrjena.

Porazdelitev

Podatki *in vitro* kažejo, da je kabotegravir v veliki meri (> 99 %) vezan na humane plazemske proteine. Po jemanju peroralnih tablet je bil srednji navidezni peroralni volumen porazdelitve (V_z/F) v plazmi 12,3 l. Pri ljudeh je bil ocenjen plazemski V_c/F kabotegravirja 5,27 l in V_p/F 2,43 l. Te ocene volumnov, če predpostavljamo visoko biorazpoložljivost, kažejo na to, da se nekaj kabotegravirja porazdeli v zunajcelični prostor.

Kabotegravir je prisoten v ženskem in moškem genitalnem traktu po enkratni 600 mg i.m. injekciji, kot je bilo opaženo v študiji pri zdravih preiskovancih ($n = 15$). Mediane koncentracije kabotegravirja 3. dan (najzgodnejši vzorec farmakokinetike v tkivih) so bile 0,49 µg/ml v cervikalnem tkivu, 0,29 µg/ml v cervikovaginalni tekočini, 0,37 µg/ml v vaginalnem tkivu, 0,32 µg/ml v rektalnem tkivu in 0,69 µg/ml v rektalni tekočini, kar je bilo nad PA-IC90 *in vitro*.

In vitro kabotegravir ni bil substrat organskega anionskega polipeptidnega prenašalca (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ali organskega kationskega prenašalca (OCT1 - organic cation transporter).

Biotransformacija

Kabotegravir se presnavlja predvsem z UGT1A1 in v manjši meri z UGT1A9. Kabotegravir je prevladujoča spojina, ki kroži v plazmi in predstavlja > 90 % celotnega plazemskega reaktivnega izotopa ogljika. Po peroralnem zaužitju se kabotegravir pri ljudeh izloča predvsem preko presnove; izločanje nespremenjenega kabotegravirja skozi ledvice je majhno (< 1 % odmerka). Sedemindvajset odstotkov celotnega peroralnega odmerka kabotegravirja se nespremenjenega izloči z blatom. Ni znano, ali je vsa ali del te količine neabsorbirano zdravilo ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini razgradi, tako da nastane osnovna spojina. Opazili so, da je bil kabotegravir prisoten v duodenalnih vzorcih žolča. Glukuronidni presnovek je bil prisoten tudi v nekaterih, ampak ne vseh, duodenalnih vzorcih žolča. Sedemindvajset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči z urinom, predvsem v obliki glukuronidnega presnovka (75 % iz urina pridobljenega radioaktivnega materiala, 20 % celotnega odmerka).

Kabotegravir ni klinično pomemben zaviralec naslednjih encimov in prenašalcev: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 in UGT2B17, P-gp, BCRP, eksportna črpalka žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE - multidrug and toxin extrusion) 1, MATE 2-K, z odpornostjo proti več zdravilom povezani protein (MRP - multidrug resistance-associated protein) 2 ali MRP4.

Izločanje

Kabotegravir ima srednji končni razpolovni čas 41 h in navidezni očistek CL/F 0,21 l/h.

Polimorfizmi

V meta analizi preskušanj z zdravimi in s HIV okuženimi preiskovanci so preiskovanci z UGT1A1 genotipi s slabo presnovo kabotegravirja imeli 1,3- do 1,5-kratno srednje povečanje AUC, $C_{\max}$ in C_{τ} kabotegravirja v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s preiskovanci z genotipi, povezanimi z normalno presnovo preko UGT1A1. Te razlike se ne smatrajo za klinično pomembne. Prilagoditev odmerka pri preiskovancih s polimorfizmom UGT1A1 ni potrebna.

Posebne populacije

Spol

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi spola odmerkov ni treba prilagoditi.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi rase odmerkov ni treba prilagoditi.

Indeks telesne mase (ITM)

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva ITM na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi ITM odmerkov ni treba prilagoditi.

Mladostniki

Populacijske farmakokinetične analize iz razvojnega programa kabotegravirja niso pokazale klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med mladostniškimi udeleženci in odraslimi, okuženimi ali neokuženimi s HIV-1, zato pri mladostnikih, ki tehtajo ≥ 35 kg, odmerka ni treba prilagoditi.

Preglednica 9 Farmakokinetični parametri po peroralnem jemanju kabotegravirja enkrat dnevno pri mladostnikih, starih 12 do manj kot 18 let (≥ 35 kg)

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrična sredina (5., 95. percentil)^a		
		AUC_(0-τ)^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{τ} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Peroralno uvajanje ^c	30 mg enkrat dnevno	203 (136, 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Vrednosti farmakokinetičnih parametrov so temeljile na individualnih post-hoc ocenah iz populacijskih farmakokinetičnih modelov, tako v populaciji mladostnikov, okuženih s HIV-1 ($n = 147$), ki tehtajo 35,2 – 98,5 kg, kot v populaciji mladostnikov, ki niso okuženi s HIV ($n = 62$), ki tehtajo 39,9 – 167 kg.

^b tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno jemanje.

^c Vrednosti farmakokinetičnih parametrov predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

Otroci

Farmakokinetika in priporočila za odmerjanje za kabotegravir pri pediatričnih posameznikih, starih manj kot 12 let ali ki tehtajo manj kot 35 kg, niso bili potrjeni.

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza kabotegravirja ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti na izpostavljenost kabotegravirju. Farmakokinetični podatki za kabotegravir pri preiskovancih, starejših od 65 let, so omejeni.

Okvara ledvic

Med preiskovanci s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 do < 30 ml/min in ki niso na dializi) in ujemajočimi zdravimi preiskovanci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Bolnikom z blago, zmerno ali hudo (brez dialize) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih na dializi kabotegravirja niso raziskali.

Okvara jeter

Med preiskovanci z zmerno okvaro jeter in ujemajočimi zdravimi preiskovanci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (Child-Pugh stopnja A ali B). Vpliva hude okvare jeter (Child-Pugh stopnja C) na farmakokinetiko kabotegravirja niso raziskali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenost in mutagenost

Kabotegravir v *in vitro* testih na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikronukleusnem testu, izvedenem *in vivo* na glodalcih, ni bil mutagen ali klastogen. Kabotegravir v dolgotrajnih študijah na miših in podganah ni bil karcinogen.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah, izpostavljenih peroralnim odmerkom do 1000 mg/kg/dan kabotegravirja (> 20-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku 30 mg/dan peroralno) ni bilo opaženih učinkov na moško ali žensko plodnost.

V študiji embriofetalnega razvoja niso ugotovili neželenih razvojnih izidov po peroralni uporabi kabotegravirja pri brejih kunkah vse do maternalnega toksičnega odmerka 2000 mg/kg/dan (0,66-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem peroralnem odmerku za človeka) ali brejih podganah v odmerkih do 1000 mg/kg/dan (> 30-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem peroralnem odmerku za človeka). Pri podganah so spremembe rasti plodov (zmanjšanje telesne mase) opazili pri odmerku 1000 mg/kg/dan. Študije na brejih podganah so pokazale, da kabotegravir prehaja skozi placento in ga je mogoče zaznati v plodovem tkivu.

Pri podganah je kabotegravir v pre- in postnatalnih študijah ponovljivo izzval zapoznel začetek skotitve ter povečanje števila mrtvorojenosti in umrljivost novorojenih živali pri 1000 mg/kg/dan (> 30-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem peroralnem odmerku za človeka). Manjši odmerek 5 mg/kg/dan kabotegravirja (približno 10-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem peroralnem odmerku za človeka) ni bil povezan z zapoznelo skotitvijo ali umrljivostjo novorojenih živali. V študijah na kuncih in podganah kotitev s carskim rezom ni vplivala na preživetje. Glede na razmerje izpostavljenosti pomen tega za človeka ni znan.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Vpliv dolgotrajnega vsakodnevnega zdravljenja z velikimi odmerki kabotegravirja so ocenili v študijah toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov na podganah (26 tednov) in opicah (39 tednov). Pri peroralnih odmerkih kabotegravirja do 1000 mg/kg/dan pri podganah ali 500 mg/kg/dan pri opicah ni bilo z zdravilom povezanih neželenih učinkov.

V 14- in 28-dnevni študiji toksičnosti na opicah so opazili učinke na prebavila (izguba telesne mase, bruhanje, razpuščen/vodeni iztrebki in zmerna do huda dehidracija), ki so bili posledica lokalnega dajanja zdravila (peroralno) in ne sistemske toksičnosti.

V trimesečni študiji na podganah, ko je bil kabotegravir apliciran v obliki mesečne subkutane (s.c.) injekcije (do 100 mg/kg/odmerek); mesečne i.m. injekcije (do 75 mg/kg/odmerek) ali tedenske s.c. injekcije (100 mg/kg/odmerek), niso zasledili neželenih učinkov in novih tarčnih toksičnosti za organe (pri izpostavljenostih > 49-kratnik izpostavljenost pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka 600 mg i.m. odmerek).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za to zdravilo posebni pogoji za shranjevanje niso potrebni.

6.6 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz HDPE (polietilen z visoko gostoto), zaprte z za otroke varno polipropilensko zaporko s polietilensko toplotno zavarjeno tesnilno oblogo. Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1760/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Italija

Filmsko obložene tablete

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Španija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila APRETUDE na trg v državi članici, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Kot dopolnitev rednih ukrepov za zmanjševanje tveganj, so izobraževalna gradiva namenjena zmanjšanju tveganj serokonverzije virusa HIV, razvoja odpornosti in napak pri zdravljenju, vključno z neupoštevanjem zdravljenja pri posameznikih, ki jemljejo zdravilo APRETUDE, s povečanjem ozaveščenosti o teh tveganjih in zagotavljanjem smernic za predpisovalce in posameznike s tveganjem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo APRETUDE na trgu, vsi zdravstveni delavci in posamezniki s tveganjem, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in/ali uporabljali zdravilo APRETUDE, dostop do sledečih izobraževalnih gradiv, ki obsegajo:

- Vodnik za predpisovalce
- Vodnik za posameznike s tveganjem
- Kontrolni seznam za predpisovalce
- Opozorilna kartica za posameznike s tveganjem

Ključna sporočila dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganja za zdravilo APRETUDE za profilakso pred izpostavitvijo (PrEP) so navedena spodaj.

Vodnik za predpisovalce naj vsebuje naslednje elemente:

- Podrobnosti o uporabi zdravila APRETUDE za profilakso pred izpostavitvijo kot del celovite strategije preprečevanja okužbe s HIV-1, vključno z uporabo drugih preventivnih ukrepov proti HIV-1 (kot je npr. poznavanje statusa HIV-1, redno testiranje na druge spolno prenosljive okužbe, uporaba kondoma).
- Opomnik, da se zdravilo APRETUDE uporabljati samo za zmanjšanje tveganja za pridobitev virusa HIV-1 pri posameznikih, za katere je potrjeno, da so HIV negativni.
- Pri posameznikih, ki jemljejo zdravilo APRETUDE za profilakso pred izpostavitvijo, je treba ob vsakem obisku za injiciranje ponovno potrditi, da so HIV negativni.
- Če so prisotni klinični simptomi, ki ustrezajo akutni virusni okužbi, in obstaja sum na nedavno (< 1 mesec) izpostavljenost HIV-1, je treba status HIV-1 ponovno potrditi.
- Podrobnosti o morebitnem tveganju za razvoj odpornosti na zdravilo APRETUDE, če se posameznik okuži z virusom HIV-1 pred ali med jemanjem zdravila APRETUDE ali po prekinitvi zdravljenja z zdravilom APRETUDE.
- Pomen uvajanja protiretrovirusnega zdravljenja (ART) v primerih okužbe s HIV-1 pri posameznikih, pri katerih obstaja sum ali potrjena diagnoza HIV-1.
- Zdravilo APRETUDE ne predstavlja popolnega režima protiretrovirusnega zdravljenja za zdravljenje HIV-1 in mutacije odpornosti HIV so se pojavile pri posameznikih z neodkrito okužbo z virusom HIV-1, ki so jemali samo zdravilo APRETUDE.
- Razmislek o alternativnih oblikah ne-dolgodelujoče profilakse pred izpostavitvijo po prekinitvi injekcij zdravila APRETUDE za tiste posameznike, pri katerih obstaja še vedno tveganje za pridobitev virusa HIV, ki ga je treba začeti v 2 mesecih po zadnji injekciji zdravila APRETUDE.

- Pomen rednega svetovanja posameznikom s tveganjem, naj se dosledno držijo priporočenega režima odmerjanja zdravila APRETUDE/obiskov, da zmanjšajo tveganje za pridobitev virusa HIV-1 in potencialni razvoj odpornosti.

Kontrolni seznam za predpisovalce naj vsebuje opomnike za ocene in svetovanje ob prvem in nadaljnjih obiskih, vključno z:

- Testiranje za ponovno potrditev negativnega statusa HIV-1 ob vsakem obisku za injiciranje, s ciljem zmanjšanja tveganja za razvoj odpornosti na zdravilo APRETUDE,
- Ponovna potrditev statusa HIV-1, če so prisotni klinični simptomi, ki ustrezajo akutni virusni okužbi, in obstaja sum na nedavno (< 1 mesec) izpostavljenost HIV-1,
- Uvajanje protiretrovirusnega zdravljenja (ART) v primerih pridobitve HIV-1 pri posameznikih, pri katerih obstaja sum ali potrjena diagnoza HIV-1.
- Pogovor in opomnik na pomen upoštevanja priporočenega režima odmerjanja zdravila APRETUDE/obiskov za zmanjšanje tveganja za pridobitev virusa HIV-1 in možnega razvoja odpornosti.
- Povzetek in ponovno informiranje bolnika, da je zdravilo APRETUDE namenjeno profilaksi pred izpostavitvijo le del celovite strategije preprečevanja okužbe s HIV-1, vključno z uporabo drugih preventivnih ukrepov za HIV-1 (kot je npr. poznavanje statusa HIV-1, redno testiranje na druge spolno prenosljive okužbe, uporaba kondoma).
- Razmislek o alternativnih oblikah dolgotrajne profilakse pred izpostavitvijo po prekinitvi injiciranja zdravila APRETUDE za tiste posameznike, pri katerih obstaja še vedno tveganje za pridobitev virusa HIV, ki ga je treba uvesti v 2 mesecih po zadnji injekciji zdravila APRETUDE.

Vodnik za posameznike s tveganjem naj vsebuje naslednje elemente:

Pomembne informacije, ki jih morajo posamezniki s tveganjem vedeti pred, med in po prenehanju jemanja zdravila APRETUDE, vključno z:

- Pogoji, da je zdravilo APRETUDE namenjeno kot profilaksa pred izpostavitvijo le del celovite strategije preprečevanja okužbe s HIV-1, vključno z uporabo drugih preventivnih ukrepov proti HIV-1 (kot je npr. poznavanje statusa HIV-1, redno testiranje na druge spolno prenosljive okužbe, uporaba kondoma).
- Opomnik, da se zdravilo APRETUDE uporabljati samo za zmanjšanje tveganja za pridobitev virusa HIV-1 pri posameznikih, za katere je potrjeno, da so HIV negativni.
- Pri posameznikih, ki jemljejo zdravilo APRETUDE za profilakso pred izpostavitvijo, je treba ob vsakem obisku za injiciranje ponovno potrditi, da so HIV negativni.
- Pomen obveščanja zdravnika, če obstaja sum na nedavno (< 1 meseca) izpostavljenost HIV-1.
- Samo zdravilo APRETUDE ne predstavlja popolnega režima zdravljenja HIV-1
- Zagotovitev doslednega upoštevanja režima odmerjanja/obiskov, da bi se zmanjšalo tveganje za okužbo s HIV 1 in potencialni razvoj odpornosti.
- Razmislek o alternativnih oblikah ne-dolgotrajne profilakse pred izpostavitvijo po prekinitvi zdravljenja z zdravilom APRETUDE, če še vedno obstaja tveganje za okužbo s HIV.

Opozorilna kartica za posameznike s tveganjem naj vsebuje naslednje elemente:

- Datum posameznikovega naslednjega obiska za injiciranje zdravila APRETUDE.
- Opomnik o pomembnosti doslednega upoštevanja režima odmerjanja/obiskov za zmanjšanje tveganja okužbe s HIV 1 in možnega razvoja odpornosti.

- Opomnik, da je profilaksa pred izpostavitvijo z zdravilom APRETUDE le del celovite strategije preprečevanja okužbe s HIV-1, vključno z uporabo drugih preventivnih ukrepov za HIV-1 (kot je npr. poznavanje statusa HIV-1, redno testiranje na druge spolno prenosljive okužbe, uporaba kondoma).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – 600 MG INJEKCIJA****1. IME ZDRAVILA**

Apretude 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 600 mg kabotegravirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: manitol, polisorbat 20, makrogol in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Vsebina: 1 viala

Vsebina: 25 vial

3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intramuskularno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI – 600 MG INJEKCIJA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Apretude 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
kabotegravir
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Apretude 30 mg filmsko obložene tablete
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg kabotegravirja (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1760/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

apretude

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI – TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Apretude 30 mg filmsko obložene tablete
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg kabotegravirja (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

ViiV Healthcare BV

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1760/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Apretude 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje kabotegravir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Apretude in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Apretude
3. Kako uporabljati zdravilo Apretude
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Apretude
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Apretude in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Apretude vsebuje učinkovino kabotegravir. Kabotegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje zaviralci integraze (INI - integrase inhibitors).

Zdravilo Apretude se uporablja kot pomoč pri preprečevanju okužbe s HIV-1 pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 35 kg, ki imajo povečano tveganje za okužbo. To se imenuje **profilaksa pred izpostavitvijo** (glejte poglavje 2). Uporabljati ga je treba v kombinaciji z varnejšimi spolnimi praksami, kot je uporaba kondomov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Apretude

Ne uporabljajte zdravila Apretude:

- če se je pri vas kadar koli pojavil hud kožni izpuščaj, luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.
- če ste **alergični** (*preobčutljivi*) na kabotegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste **HIV pozitivni** ali ne veste, če ste HIV pozitivni. Zdravilo Apretude lahko pomaga zmanjšati tveganje, da dobite HIV, samo preden se okužite. **Morate se testirati**, da zagotovite, da ste HIV negativni, preden začnete uporabljati zdravilo Apretude.
- če **jemljate katero koli izmed naslednjih zdravil**:
 - *karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital* (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).
 - *rifampicin ali rifapentin* (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).

Ta zdravila zmanjšujejo učinkovitost zdravila Apretude z zmanjšanjem količine zdravila Apretude v krvi.

➔ Če menite, da se to nanaša na vas ali če niste prepričani, **se posvetujte z zdravnikom.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Samo uporaba zdravila Apretude ne more preprečiti okužbe s HIV.

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z osebo, ki je HIV pozitivna, ali s prenosom okužene krvi. Čeprav zdravilo Apretude zmanjšuje tveganje za okužbo, lahko še vedno dobite HIV, kadar uporabljate to zdravilo.

Da bi nadalje zmanjšali tveganje, da dobite HIV, morate upoštevati druge ukrepe:

- **Testirajte se** za druge spolno prenosljive okužbe, kadar vam tako naroči zdravnik. Te okužbe olajšajo, da se okužite s HIV.
- **Uporabljajte kondom**, kadar imate oralni ali penetracijski spolni odnos.
- Ne delite in ne uporabljajte rabljenih igel ali druge opreme za injekcije ali droge.
- Ne delite osebnih predmetov, ki imajo lahko na sebi kri ali telesne tekočine (kot so britvice ali zobne ščetke).

Pogovorite se z zdravnikom o dodatnih previdnostnih ukrepih, ki so potrebni, da bi nadalje zmanjšali tveganje, da dobite HIV.

Zmanjšanje tveganja, da dobite HIV:

Obstaja tveganje za odpornost na to zdravilo, če se okužite s HIV. To pomeni, da zdravilo ne bo preprečilo okužbe s HIV. Da bi zmanjšali to tveganje in za preprečitev okužbe s HIV je pomembno, da:

- **pridete na načrtovane obiske**, da bi prejeli injekcijo zdravila Apretude. Pogovorite se z zdravnikom, če razmišljate o prekinitvi injekcij, saj lahko to poveča tveganje, da dobite okužbo s HIV. Če prenehate ali prepozno dobite vašo injekcijo zdravila Apretude, boste morali jemati druga zdravila ali upoštevati previdnostne ukrepe za zmanjšanje tveganja, da dobite HIV in morebiti razvijete virusno odpornost.
- **testirajte se na HIV** kadar vam tako naroči zdravnik. Redno morate biti testirani, da zagotovite, da ste še vedno HIV-1 negativni, medtem ko se zdravite z zdravilom Apretude.
- **takoj povejte zdravniku**, če menite, da ste bili okuženi s HIV (lahko dobite bolezen, podobno gripi). Morda bo želel narediti dodatna testiranja, da se bo prepričal, da ste še vedno HIV negativni.

Zdravilo Apretude injekcije je dolgodelujoče zdravilo

Če prenehate z injekcijami zdravila Apretude, bo kabotegravir ostal v vašem telesu do eno leto ali več po vaši zadnji injekciji, **toda to ne bo dovolj, da bi vas zaščitilo pred okužbo.**

Pomembno je, da se držite načrtovanih obiskov, da bi prejeli injekcijo zdravila Apretude. Posvetujte se z zdravnikom, če razmišljate o tem, da bi prenehali s profilakso pred izpostavitvijo.

Če prenehate dobivati injekcije zdravila Apretude, boste morda morali jemati druga zdravila, da bi zmanjšali tveganje za okužbo s HIV, ali uporabljati druge previdnostne ukrepe za varno spolnost.

Težave z jetri

Povejte zdravniku, če imate težave z jetri. Morda vas bo potrebno skrbneje spremljati. (Glejte tudi 'Občasni neželeni učinki' v poglavju 4).

Mladostniki

Zdravnik se bo z vami pogovoril o vašem duševnem zdravju pred in med prejemanjem zdravila Apretude. Povejte zdravniku, če imate težave z duševnim zdravjem. Morda vas bo treba natančneje spremljati (glejte tudi poglavje 4).

Hude kožne reakcije:

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Apretude so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, Stevens-Johnsonovom sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Prenehajte uporabljati zdravilo Apretude in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila ('Možni neželeni učinki').

Alergijske reakcije

Zdravilo Apretude vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, znano kot *preobčutljivostna reakcija*. Poznati morate pomembne znake in simptome, na katere morate biti pozorni, medtem ko prejimate zdravilo Apretude.

➔ **Preberite informacijo** v 'Možni neželeni učinki' v poglavju 4 tega navodila.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg, ker pri teh bolnikih ni bilo preučeno.

Druga zdravila in zdravilo Apretude

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na to, kako deluje zdravilo Apretude ali povečajo možnost za neželene učinke. Tudi zdravilo Apretude lahko vpliva na to, kako delujejo nekatera druga zdravila.

Zdravila Apretude se ne sme uporabljati skupaj z nekaterimi drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na to, kako dobro deluje zdravilo (glejte 'Ne uporabljajte zdravila Apretude' v poglavju 2). Sem spadajo:

- *karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital* (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).
- *rifampicin ali rifapentin* (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).

Povejte zdravniku, če jemljete:

- **rifabutin** (za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza). Morda boste morali pogostejše prejeti injekcije zdravila Apretude.

➔ **Povejte zdravniku ali farmacevtu**, če jemljete to zdravilo. Zdravnik bo morda odločil, da potrebujete dodatne preglede.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravilo Apretude ni priporočljivo med nosečnostjo. Učinek zdravila Apretude na nosečnost ni znan. Posvetujte se z zdravnikom: če bi lahko bili noseči, če načrtujete zanositev ali če zanosite. Ne prenehajte hoditi na obiske, da bi prejeli zdravilo Apretude, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Zdravnik bo ocenil korist za vas in tveganje za vašega otroka zaradi začetka/nadaljevanja prejemanja zdravila Apretude.

Dojenje

Ni znano, ali lahko sestavine zdravila Apretude prehajajo v materino mleko. Vsekakor pa lahko kabotegravir prehaja v materino mleko do 12 mesecev po zadnji injekciji zdravila Apretude. Če dojite

ali razmišljate o tem, da bi začeli dojeti, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo ocenil korist in tveganje dojenja za vas in vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Apretude ste lahko omotični in imate druge neželene učinke, ki zmanjšajo vašo pozornost.

➔ **Ne vozite in ne upravljajte strojev**, razen če ste prepričani, da to ne vpliva na vas.

3. Kako uporabljati zdravilo Apretude

To zdravilo se daje kot 600 mg injekcija. Medicinska sestra ali zdravnik vam bosta dala zdravilo Apretude v mišico vaše zadnjice.

Preden prejmete zdravilo Apretude, **morate imeti HIV-negativen test**.

Prvi in drugi odmerek zdravila Apretude boste prejeli v razmiku enega meseca. Po drugem odmerku boste prejeli zdravilo Apretude kot eno injekcijo na vsaka 2 meseca.

Pred začetkom zdravljenja z injekcijami zdravila Apretude se bosta z zdravnikom morda odločila, da boste najprej jemali tablete zdravila Apretude (kar se imenuje *peroralno uvajanje*). Peroralno uvajanje vam in zdravniku omogoča oceniti, če je primerno začeti z injekcijami.

Če se odločite začeti zdravljenje s tabletami:

- Jemati morate eno 30 mg tableto zdravila Apretude enkrat dnevno, približno en mesec.
- Vašo prvo injekcijo morate dobiti na isti dan, ko vzamete zadnjo tableto ali najkasneje 3 dni po tem.
- Nato boste prejeli injekcijo vsaka 2 meseca.

Načrt injekcij za odmerjanje na vsaka 2 meseca

Kdaj	Katero zdravilo
Prva in druga injekcija z razmikom enega meseca	Apretude 600 mg
Tretja in nadaljnje injekcije, vsaka dva meseca	Apretude 600 mg

Če ste prejeli preveč injekcij zdravila Apretude

To zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, zato je malo verjetno, da ga boste prejeli preveč. Če vas skrbi, povejte zdravniku ali medicinski sestri in vas bosta ustrezno obravnavala.

Če izpustite injekcijo zdravila Apretude

Takoj pokličite zdravnika in se dogovorite za nov obisk.

Pomembno je, da redno hodite na načrtovane obiske, da prejmete vašo injekcijo in zmanjšate tveganje, da dobite HIV (glejte poglavje 2). Posvetujte se z zdravnikom, če razmišljate o prenehanju zdravljenja z zdravilom Apretude.

Posvetujte se z zdravnikom, če mislite, da ne boste mogli prejeti injekcije zdravila Apretude ob običajnem času. Zdravnik vam bo morda priporočil, da namesto tega jemljete tablete s kabotegravirjem, dokler ne boste mogli spet prejemati injekcij zdravila Apretude.

Ne prenehajte z injekcijami zdravila Apretude, če vam tako ni svetoval zdravnik.

Nadaljujte s prejetjem injekcij zdravila Apretude tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte, razen če vam tako svetuje zdravnik. Če prenehate in imate še vedno tveganje, da dobite HIV, vam mora zdravnik predpisati drugo zdravilo za profilakso pred izpostavitvijo v 2 mesecih od vaše zadnje injektorije zdravila Apretude.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo Apretude in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- rdečkaste, nenabrekle lise na telesu v obliki tarče ali kroga, ki imajo pogosto mehurje na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred nastopom teh resnih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Te resne kožne reakcije so zelo redke (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 000** bolnikov).

Alergijske reakcije

Zdravilo Apretude vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, znano kot preobčutljivostna reakcija.

Če se vam pojavi kateri koli izmed naslednjih simptomov:

- kožni izpuščaj,
- zvišana telesna temperatura (*vročina*),
- pomanjkanje energije (*utrujenost*),
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča težave pri dihanju,
- bolečine v mišicah ali sklepih.

➔ **Takoj obiščite zdravnika.** Zdravnik se lahko odloči, da bo izvedel teste, da preveri vaša jetra, ledvice ali kri, lahko pa vam naroči, da prenehate prejemati zdravilo Apretude.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- driska,
- reakcije na mestu injiciranja:
 - zelo pogoste: bolečina (ki lahko redko vključuje začasne težave pri hoji) in neugodje, otrdela masa (induracija) ali vozlič (nodulus),
 - pogoste: rdečina (eritem), srbenje (pruritus), otekanje, toplina, odrevenelost (anestezija) ali modrica (ki lahko vključuje spremembo barve ali zbiranje krvi pod kožo),
 - občasne: nabiranje gnoja (absces),
- občutek vročine (pireksija),
- spremembe v delovanju jeter (povišane transaminaze), izmerjeno v krvnih testih.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- depresija,
- tesnoba,
- nenormalne sanje,
- težave s spanjem (insomnia),
- omotica,
- siljenje na bruhanje (navzea),

- bruhanje,
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina),
- vetrovi (napenjanje),
- izpuščaj,
- bolečina v mišicah (mialgija),
- pomanjkanje energije (utrujenost),
- splošno slabo počutje.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- poskus samomora,
- misli na samomor (zlasti pri bolnikih, ki so imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem že prej),
- alergijska reakcija (preobčutljivost),
- koprivnica (urtikarija),
- otekanje (angioedem), včasih obraza ali ust, kar lahko povzroči težave z dihanjem,
- občutek zaspanosti (somnolenca),
- zvišanje telesne mase,
- občutek vrtoglavice, med ali po injekciji (vazovagalna reakcija). To lahko povzroči omedlevico.
- poškodba jeter (hepatotoksičnost). Znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnice v očesu, izgubo apetita, srbenje, občutljivost želodca, svetlo obarvano blato ali nenavadno temen urin.
- zvišanje bilirubina v krvi, razgradnega produkta rdečih krvnih celic, izmerjeno v krvnih testih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Apretude

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravnik ali medicinska sestra sta odgovorna za pravilno shranjevanje tega zdravila.

Ne zamrzujte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Apretude

Učinkovina je kabotegravir.

Ena 3 ml viala vsebuje 600 mg kabotegravirja.

Druge sestavine zdravila so:

manitol (E421)
 polisorbat 20 (E432)
 makrogol (E1521)

voda za injekcije

Izgled zdravila Apretude in vsebina pakiranja

Kabotegravir je bela do svetlo rožnata suspenzija, pakirana v viali iz rjavega stekla z gumijastim zamaškom in aluminijasto prekrivno zaporko s plastično snemljivo zaporko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Apretude

600 mg

suspenzija s podaljšanim
sproščanjem za injiciranje

Kabotegravir

Za intramuskularno uporabo

Navodila za rokovanje

3 ml

Povzetek

Ob vsakem obisku je potrebna ena injekcija; kabotegravir 3 ml (600 mg).

Kabotegravir je suspenzija, ki ne potrebuje nadaljnjega redčenja ali rekonstitucije.

Kabotegravir je samo za intramuskularno uporabo. Dati ga je treba na glutealno mesto.

Opomba: Priporočljivo je ventroglutealno mesto.



Informacije glede shranjevanja

• Pogoji za shranjevanje so opisani v pakiranju.



Ne zamrzujte.

Za pripravo injekcije

- 1 injekcijska brizga Luer-Lock (5 ml)
- 1 aspiracijska igla Luer-Lock ali aspiracijska oprema (da se izvleče suspenzija)

Za dajanje injekcije

- 1 dodatna igla Luer-Lock (uporabite varnostno iglo, če je na voljo) 23 gauge, 1,5 inčev

Upoštevajte konstitucijo bolnika in po medicinski presoji izberite primerno dolžino injekcijske igle.

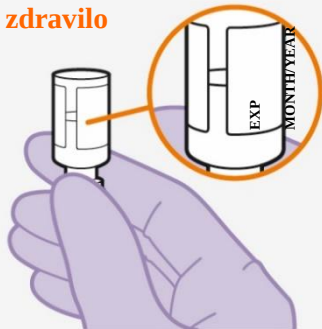
Potrebovali boste tudi

- nesterilne rokavice
- 2 alkoholna robčka
- 2 zloženca gaze
- ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov

Priprava

1. Preglejte vialo

Preverite rok uporabe in zdravilo



- Preverite rok uporabnosti

Ne uporabite, če je rok uporabnosti že pretekel.

- Preglejte vialo. Če opazite prisotnost tuje snovi, zdravila ne uporabite.

Opomba: Viala kabotegravirja je iz rjavo obarvanega stekla.

2. Močno pretresite

**10
sec**



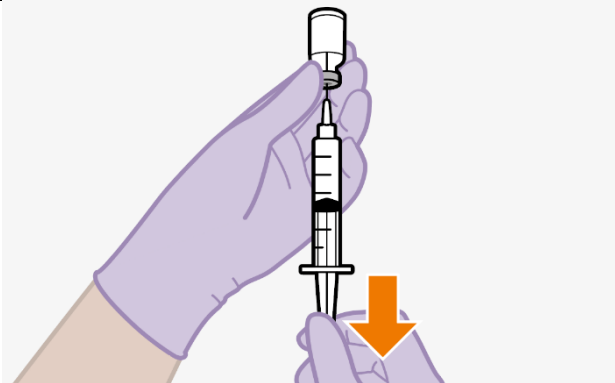
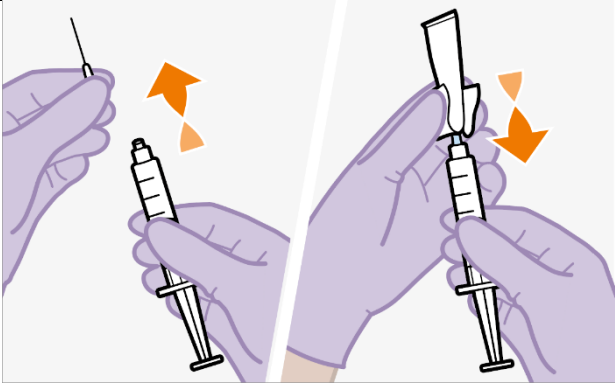
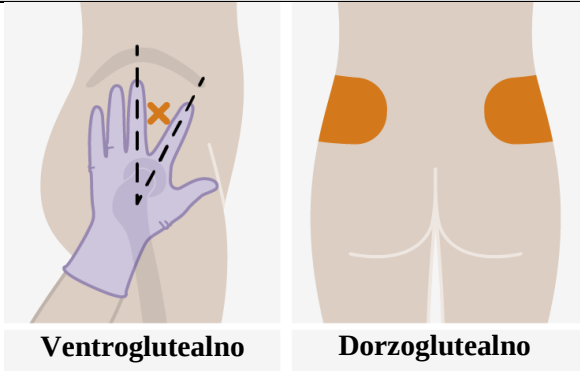
- Trdno držite vialo in jo močno stresajte celih 10 sekund, kot je prikazano.
- Obrnite vialo in preverite premešano suspenzijo, ki mora biti enakomerna. Če suspenzija ni enakomerna, ponovno stresite vialo.
- Normalno je, da vidite majhne mehurčke zraka.
- Odstranite pokrovček z vialo.
- Gumijasti zamašek obrišite z alkoholnim robčkom.

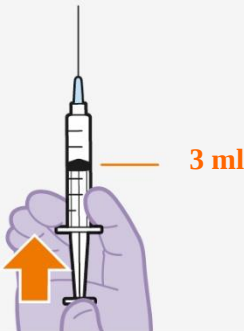
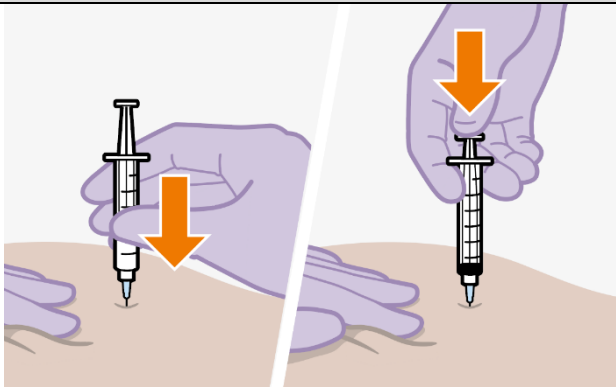
Pazite, da se nič **ne** dotakne gumijastega zamaška, po tem ko ste ga obrisali.

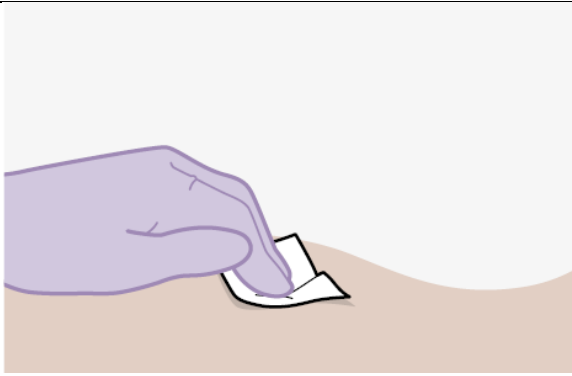
3. Pripravite injekcijsko brizgo in iglo



- Nadaljujte s pripravo injekcije skladno z lokalnimi smernicami.
- Primer: pritrdite aspiracijsko iglo na injekcijsko brizgo.
- Priporočljivo je, da injicirate 1 ml zraka v vialo, kar bo omogočilo, da izvlčete potreben volumen.

4. Počasi povlecite odmerek	
	Obrnite injekcijsko brizgo in vialo in v injekcijsko brizgo počasi povlecite toliko tekočine, kot je mogoče. To je lahko večja količina kot želeni odmerek. Opomba: Preverite, da suspenzija izgleda enakomerno in je bela do svetlo rožnata.
5. Pritrdite injekcijsko iglo	
	- Delno odprite ovojnino injekcijske igle, da bo spodnji del igle izpostavljen. - Še vedno držite injekcijsko brizgo v pokončnem položaju in z zasukom trdno pritrdite injekcijsko brizgo na injekcijsko iglo. - Pritrdite injekcijsko iglo. - Odstranite ovojnino injekcijske igle.
Injiciranje	
6. Pripravite mesto injiciranja	
 Ventroglutealno Dorzoglutealno	Injekcije morajo biti injicirane na glutealna mesta. Izmed spodnjih izberite mesto za injiciranje: - Ventroglutealno (priporočljivo) - Dorzoglutealno (zgornji zunanji kvadrant) Opomba: Samo za intramuskularno glutealno uporabo Ne injicirajte intravensko.

7. Odstranite odvečno tekočino	
	• Odstranite pokrovček z injekcijske igle. • Držite injekcijsko brizgo tako, da injekcijska igla kaže navzgor. Pritisnite bat injekcijske brizge do 3 ml odmerka, da odstranite odvečno tekočino in morebitne zračne mehurčke. Opomba: Očistite mesto injiciranja z alkoholnim robčkom. Pustite, da se koža posuši preden nadaljujete.
8. Nategnite kožo	
	Uporabite Z tehniko vbrizgavanja, da do največje možne mere zmanjšate uhajanje zdravila z mesta injiciranja. • Čvrsto povlecite kožo, ki pokriva mesto injiciranja, tako, da jo premaknete za približno 2,5 cm narazen od mesta injiciranja. • Ohranite jo v tem položaju za injiciranje.
9. Injicirajte odmerek	
	• Vstavite injekcijsko iglo v celotni dolžini oziroma dovolj globoko, da doseže mišico. • Še vedno držite kožo raztegnjeno – počasi pritiskajte bat injekcijske brizge do konca. • Prepričajte se, da je injekcijska brizga prazna. • Izvlecite iglo in takoj sprostite raztegnjeno kožo.
10. Ocenite mesto injiciranja	



- Z uporabo gaze pritisnite na mesto injiciranja.
 - V primeru krvavitve se lahko uporabi majhen povoj.
 - Zavržite uporabljene igle, injekcijsko brizgo in vialo skladno z lokalnimi zdravstvenimi in varnostnimi predpisi.
- Ne** masirajte tega območja.

Vprašanja in odgovori

1. Če je bilo pakiranje shranjeno v hladilniku, ali je varno hitreje segreti vialo do sobne temperature?

Počakati morate vsaj 15 minut, da se zdravilo segreje na sobno temperaturo, preden ste pripravljeni, da daste injekcijo.

Najbolje je, da se viala segreje na sobno temperaturo po naravni poti. Kljub temu lahko čas segrevanja skrajšate z uporabo toplote vaših rok, vendar pazite, da se viala ne segreje na več kot 30 °C.

Ne uporabljajte drugih metod segrevanja.

2. Kako dolgo lahko zdravilo ostane v injekcijski brizgi?

Najbolje je injicirati zdravilo (segreto na sobno temperaturo) čimprej po tem, ko ga izvlečete. Sicer zdravilo lahko ostane v injekcijski brizgi do 2 uri, preden ga injicirate.

Če zdravilo ostane v injekcijski brizgi več kot 2 uri, je treba napolnjeno injekcijsko brizgo in iglo zavreči.

3. Zakaj moram v vialo injicirati zrak?

Injiciranje 1 ml zraka v vialo pripomore k lažjemu povlečenju odmerka v injekcijsko brizgo.

Brez zraka lahko nekaj tekočine nenamerno steče nazaj v vialo, pri čemer je v injekcijski brizgi ostane manj kot je predvideno.

4. Zakaj se priporoča injiciranje na ventroglutealno mesto?

Ventroglutealni pristop, v srednjo glutealno mišico, se priporoča, ker je locirana stran od glavnih živcev in krvnih žil. Dorzoglutealni pristop, v veliko glutealno mišico, je sprejemljiv, če mu daje prednost pri izbiri zdravstveni delavec. Injekcije se ne sme uporabljati na nobenem drugem mestu.

Navodilo za uporabo

Apretude 30 mg filmsko obložene tablete kabotegravir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Apretude in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Apretude
3. Kako uporabljati zdravilo Apretude
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Apretude
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Apretude in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Apretude vsebuje učinkovino kabotegravir. Kabotegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje zaviralci integraze (INI, integrase inhibitors).

Zdravilo Apretude se uporablja kot pomoč pri preprečevanju okužbe s HIV-1 pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 35 kg, ki imajo povečano tveganje za okužbo. To se imenuje **profilaksa pred izpostavitvijo** (glejte poglavje 2).

Uporabljati ga je treba v kombinaciji z varnejšimi spolnimi praksami, kot je uporaba kondomov.

Zdravnik vam lahko svetuje, da jemljete zdravilo Apretude tablete, preden prvič prejmete zdravilo Apretude injekcija (to se imenuje *peroralno uvajanje*, glejte poglavje 3).

Če prejimate zdravilo Apretude injekcije, vendar ne morete prejeti svoje injekcije, vam lahko zdravnik tudi priporoči, da namesto tega jemljete zdravilo Apretude tablete, dokler ne boste mogli spet prejemati injekcij (glejte poglavje 3).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Apretude

Ne uporabljajte zdravila Apretude:

- če se je pri vas kadar koli pojavil hud kožni izpuščaj, luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.
- če ste **alergični** (*preobčutljivi*) na kabotegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če ste **HIV pozitívni** ali ne veste, če ste HIV pozitívni. Zdravilo Apretude lahko pomaga zmanjšati tveganje, da dobite HIV, samo preden se okužite. **Morate se testirati**, da zagotovite, da ste HIV negativni, preden začnete uporabljati zdravilo Apretude.
- če **jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil**:
 - *karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital* (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).
 - *rifampicin ali rifapentin* (zdravili za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).

Ta zdravila zmanjšujejo učinkovitost zdravila Apretude z zmanjšanjem količine zdravila Apretude v krvi.

➔ Če menite, da se to nanaša na vas ali če niste prepričani, **se posvetujte z zdravnikom**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Samo uporaba zdravila Apretude ne more preprečiti okužbe s HIV.

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z osebo, ki je HIV pozitivna, ali s prenosom okužene krvi. Čeprav zdravilo Apretude zmanjšuje tveganje za okužbo, lahko še vedno dobite HIV, kadar uporabljate to zdravilo.

Da bi nadalje zmanjšali tveganje, da dobite HIV, morate upoštevati druge ukrepe:

- **Testirajte se** za druge spolno prenosljive okužbe, kadar vam tako naroči zdravnik. Te okužbe olajšajo, da se okužite s HIV.
- **Uporabljajte kondom**, kadar imate oralni ali penetracijski spolni odnos.
- Ne delite in ne uporabljajte rabljenih igel ali druge opreme za injekcije ali droge.
- Ne delite osebnih predmetov, ki imajo lahko na sebi kri ali telesne tekočine (kot so britvice ali zobne ščetke).

Pogovorite se z zdravnikom o dodatnih previdnostnih ukrepih, ki so potrebni, da bi nadalje zmanjšali tveganje, da dobite HIV.

Zmanjšanje tveganja, da dobite HIV:

Obstaja tveganje za odpornost na to zdravilo, če se okužite s HIV. To pomeni, da zdravilo ne bo preprečilo okužbe s HIV. Da bi zmanjšali to tveganje in za preprečitev okužbe s HIV je pomembno, da:

- **jemljete zdravilo Apretude tablete vsak dan**, da bi zmanjšali tveganje, ne samo takrat, kadar menite, da ste imeli tveganje za okužbo s HIV. Ne izpustite nobenega odmerka zdravila Apretude in ne prenehajte s jemanjem. Izpuščanje odmerkov lahko poveča vaše tveganje za pridobitev okužbe s HIV.
- **testirajte se na HIV** kadar vam tako naroči zdravnik. Redno morate biti testirani, da zagotovite, da ste še vedno HIV-1 negativni, medtem ko se zdravite z zdravilom Apretude.
- **takoj povejte zdravniku**, če menite, da ste bili okuženi s HIV (lahko dobite bolezen, podobno gripi). Morda bo želel narediti dodatna testiranja, da se bo prepričal, da ste še vedno HIV negativni.

Težave z jetri

Povejte zdravniku, če imate težave z jetri. Morda vas bo potrebno skrbneje spremljati. (Glejte tudi 'Občasni neželeni učinki' v poglavju 4).

Mladostniki

Zdravnik se bo z vami pogovoril o vašem duševnem zdravju pred in med prejetjem zdravila Apretude. Povejte zdravniku, če imate težave z duševnim zdravjem. Morda vas bo treba natančneje spremljati (glejte tudi poglavje 4).

Hude kožne reakcije:

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Apretude so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, Stevens-Johnsonovom sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Prenehajte uporabljati zdravilo Apretude in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila ('Možni neželeni učinki').

Alergijske reakcije

Zdravilo Apretude vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, znano kot *preobčutljivostna reakcija*. Poznati morate pomembne znake in simptome, na katere morate biti pozorni, medtem ko prejimate zdravilo Apretude.

➔ **Preberite informacijo** v 'Možni neželeni učinki' v poglavju 4 tega navodila.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 12 let ali ki tehtajo manj kot 35 kg, ker pri teh bolnikih ni bilo preučeno.

Druga zdravila in zdravilo Apretude

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na to, kako deluje zdravilo Apretude ali povečajo možnost za neželene učinke. Tudi zdravilo Apretude lahko vpliva na to, kako delujejo nekatera druga zdravila.

Zdravila Apretude se ne sme uporabljati skupaj z nekaterimi drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na to, kako dobro deluje zdravilo (glejte 'Ne uporabljajte zdravila Apretude' v poglavju 2). Sem spadajo:

- *karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital* (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).
- *rifampicin ali rifapentin* (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).

Povejte zdravniku, če jemljete:

- **antacide** (zdravila za zdravljenje slabe prebave in zgage). Antacidi lahko preprečijo, da bi se učinkovina iz zdravila Apretude absorbirala v vaše telo. **Ne jemljite teh zdravil** 2 uri pred ali 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo Apretude.

➔ **Povejte zdravniku ali farmacevtu**, če jemljete to zdravilo. Zdravnik bo morda odločil, da potrebujete dodatne preglede.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravilo Apretude ni priporočljivo med nosečnostjo. Učinek zdravila Apretude na nosečnost ni znan. Posvetujte se z zdravnikom: če bi lahko bili noseči, če načrtujete zanositev ali če zanosite. Zdravnik bo ocenil korist za vas in tveganje za vašega otroka zaradi začetka/nadaljevanja prejetja zdravila Apretude.

Dojenje

Ni znano, ali lahko sestavine zdravila Apretude prehajajo v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi začeli dojit, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo ocenil korist in tveganje dojenja za vas in vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Apretude ste lahko omotični in imate druge neželene učinke, ki zmanjšajo vašo pozornost.

➔ **Ne vozite in ne upravljajte strojev**, razen če ste prepričani, da to ne vpliva na vas.

Zdravilo Apretude vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Apretude vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Apretude

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Preden prejmete zdravilo Apretude, **morate imeti HIV-negativen test**.

Če začnete zdravljenje z zdravilom Apretude injekcije, se lahko z zdravnikom odločita, da boste najprej začeli zdravljenje s tabletami s kabotegravirjem kot peroralno uvajanje. To bo omogočilo zdravniku, da bo ocenil, ali je primerno začeti z injekcijami.

Če se odločite začeti zdravljenje s tabletami za peroralno uvajanje:

- Jemati morate eno 30 mg tableto zdravila Apretude enkrat dnevno, približno en mesec.
- **Po enem mesecu tablet** boste prejeli prvo injekcijo na isti dan, ko vzamete zadnjo tableto ali najkasneje 3 dni po tem.
- Nato boste prejeli injekcijo vsaka 2 meseca.

Načrt za peroralno uvajanje

Kdaj	Katero zdravilo
1. mesec	30 mg tableta zdravila Apretude enkrat dnevno
2. mesec in 3. mesec	600 mg injekcija zdravila Apretude vsak mesec
od 5. meseca naprej	600 mg injekcija zdravila Apretude vsaka dva meseca

Če ne morete prejeti vaše injekcije zdravila Apretude, vam lahko zdravnik priporoči, da jemljete zdravilo Apretude tablete, dokler ne boste mogli spet prejemati injekcij.

Kako jemati tablete

Tablete zdravila Apretude je treba pogoltniti z majhno količino vode. Lahko se jih jemlje s hrano ali brez nje.

Ne jemljite antacidov (zdravil za zdravljenje slabe prebave in zgage) 2 uri pred ali vsaj 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo Apretude tablete, ker lahko to prepreči absorpcijo tablet zdravila Apretude v vaše telo in zmanjša njegovo učinkovitost.

Če ste vzeli preveč zdravila Apretude

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Apretude, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom** in vas bosta ustrezno obravnavala. Če je mogoče, jima pokažite plastenko zdravila Apretude tablete.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Apretude

Če to opazite v 12 urah po tem, ko običajno vzamete zdravilo Apretude, vzemite izpuščeno tableto takoj, ko je mogoče. Če to opazite po 12 urah, izpustite ta odmerek in vzemite naslednjega kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Če bruhate manj kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo Apretude, vzemite še eno tableto. Če bruhate več kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo Apretude, ne smete vzeti še ene tablete do naslednjega načrtovanega odmerka.

Ne prenehajte jemati zdravila Apretude, če vam tako ni svetoval zdravnik

Zdravilo Apretude jemljite tako dolgo, kot vam priporoči zdravnik. Ne prenehajte, razen če vam tako svetuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo Apretude in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- rdečkaste, nenabrekle lise na telesu v obliki tarče ali kroga, ki imajo pogosto mehurje na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred nastopom teh resnih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Te resne kožne reakcije so zelo redke (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 000** bolnikov).

Alergijske reakcije

Zdravilo Apretude vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, znano kot preobčutljivostna reakcija.

Če se vam pojavi kateri koli izmed naslednjih simptomov:

- kožni izpuščaj,
- zvišana telesna temperatura (*vročina*),
- pomanjkanje energije (*utrujenost*),
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča težave pri dihanju,
- bolečine v mišicah ali sklepih.

➔ **Takoj obiščite zdravnika.** Zdravnik se lahko odloči, da bo izvedel teste, da preveri vaša jetra, ledvice ali kri, lahko pa vam naroči, da prenehajte prejemati zdravilo Apretude.

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- driska,
- občutek vročice (*pireksija*),
- spremembe v delovanju jeter (povišane transaminaze), izmerjeno v krvnih testih.

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- depresija,
- tesnoba,
- nenormalne sanje,
- težave s spanjem (insomnia),
- omotica,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina),
- vetrovi (napenjanje),
- izpuščaj,
- bolečina v mišicah (mialgija),
- pomanjkanje energije (utrujenost),
- splošno slabo počutje.

Občasni neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- poskus samomora in misli na samomor (zlasti pri bolnikih, ki so imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem že prej),
- alergijska reakcija (preobčutljivost),
- koprivnica (urtikarija),
- otekanje (angioedem), včasih obraza ali ust, kar lahko povzroči težave z dihanjem,
- občutek zaspanosti (sommnolenca),
- zvišanje telesne mase,
- poškodba jeter (hepatotoksičnost). Znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnice v očesu, izgubo apetita, srbenje, občutljivost želodca, svetlo obarvano blato ali nenavadno temen urin.
- zvišanje bilirubina v krvi, razgradnega produkta rdečih krvnih celic, izmerjeno v krvnih testih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#)**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Apretude

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za to zdravilo niso potrebni posebni temperaturni pogoji za shranjevanje.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Apretude

Učinkovina je kabotegravir. Ena tableta vsebuje 30 mg kabotegravirja.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev hidroksimetilškrob
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)

Izgled zdravila Apretude in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Apretude so bele, ovalne, filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako 'SV CTV'.

Filmsko obložene tablete so pakirane v platenke, zaprte z zaporko, varno za otroke.

Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.