

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apretude 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 600 mg kabotegrawiru w 3 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Biała lub jasnoróżowa zawiesina.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Apretude jest wskazany, w połączeniu z zastosowaniem środków zabezpieczających w czasie uprawiania seksu, w profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP) w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) drogą płciową u dorosłych i młodzieży z grup wysokiego ryzyka, o masie ciała co najmniej 35 kg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Apretude powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w stosowaniu profilaktyki przedekspozycyjnej przeciwko zakażeniu HIV.

Każde wstrzyknięcie musi być wykonane przez pracownika fachowego personelu medycznego.

Przed rozpoczęciem przyjmowania kabotegrawiru i przy każdym kolejnym wstrzyknięciu kabotegrawiru u osoby planującej stosowanie lub stosującej PrEP należy wykonać test na HIV-1 (patrz punkt 4.3). Połączony test antygen/przeciwciała oraz test oparty na wykrywaniu RNA HIV powinny dać wyniki ujemne. Zaleca się, aby lekarze przepisujący produkt leczniczy przeprowadzili oba testy, nawet jeśli wynik testu wykrywającego RNA HIV będzie dostępny dopiero po podaniu wstrzyknięcia kabotegrawiru. Jeśli wdrożenie połączonej strategii obejmującej wykonanie obu testów nie jest możliwe, należy przeprowadzić testowanie zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Apretude, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni starannie wybrać osoby wyrażające zgodę na przewidziany schemat dawkowania i pouczyć je o znaczeniu przestrzegania przyjętego harmonogramu wizyt związanych z podaniem produktu leczniczego w zmniejszeniu ryzyka zakażenia HIV-1.

Pracownik ochrony zdrowia może wraz z osobą planującą stosowanie PrEP podjąć decyzję o zastosowaniu kabotegrawiru w postaci tabletek jako doustnego stosowania wstępnego przed rozpoczęciem podawania produktu Apretude w postaci wstrzyknięć, w celu oceny tolerancji

kabotegrawiru lub też rozpocząć u tej osoby bezpośrednie zastosowanie produktu Apretude do wstrzykiwań (patrz zalecenia dotyczące dawkowania w tabeli 1 i w tabeli 2).

Dawkowanie

Doustne stosowanie wstępne

W celu zapoznania się z informacjami o doustnym stosowaniu wstępnym, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktu Apretude w postaci tabletek.

Wstrzyknięcie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa to 600 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Jeśli wdrożono doustne stosowanie wstępne, pierwsze wstrzyknięcie należy zaplanować w ostatnim dniu doustnego stosowania wstępnego lub w ciągu 3 dni po tym dniu.

Po upływie jednego miesiąca, należy podać drugą dawkę 600 mg produktu Apretude w postaci wstrzyknięcia domięśniowego. Drugie, początkowe wstrzyknięcie dawki 600 mg, można podać do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki.

Kontynuacja podawania produktu w postaci wstrzykiwań – w odstępie 2 miesięcy

Po podaniu drugiej dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia, zalecaną dawką podczas kolejnych wstrzyknięć u osób dorosłych jest pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe 600 mg, podawane co 2 miesiące. Wstrzyknięcie można podać do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie wstrzyknięcia.

Tabela 1 Zalecany schemat dawkowania przy podawaniu domięśniowym

	Dawki początkowe w postaci wstrzyknięć (w odstępie miesiąca)	Kontynuacja podawania produktu w postaci wstrzyknięcia (w odstępie dwóch miesięcy)
Produkt leczniczy	Bezpośrednie zastosowanie wstrzyknięć: miesiąc 1. i 2. <u>lub</u> Po doustnym stosowaniu wstępnym: miesiąc 2. i 3.	Dwa miesiące po podaniu ostatniej dawki początkowej i co dwa miesiące w kolejnych miesiącach
Kabotegrawir	600 mg	600 mg

Pominięcie dawki

Osoby, które pominięły zaplanowaną wizytę związaną z podaniem dawki w postaci wstrzyknięcia, należy ponownie poddać ocenie klinicznej w celu zapewnienia, że wznowienie PrEP jest właściwe.

Jeśli opóźnienie terminu wyznaczonej wizyty związanej z podaniem wstrzyknięcia wyniesie więcej niż 7 dni, będzie to oznaczało pominięcie dawki i wtedy można wdrożyć stosowanie doustne przez 2 miesiące (jedna tabletką 30 mg kabotegrawiru raz na dobę) w celu zastąpienia jednej wizyty związanej z podaniem leku w postaci wstrzyknięcia. Pierwszą dawkę doustną należy przyjąć po około dwóch miesiącach (+/- 7 dni) od ostatniego wstrzyknięcia kabotegrawiru. Zaleca się, aby stosowanie doustnej profilaktyki przedekspozycyjnej trwającej dłużej niż dwa miesiące przeprowadzać z zastosowaniem alternatywnego schematu PrEP.

Podawanie wstrzyknięć należy wznowić w ostatnim dniu stosowania doustnego lub w ciągu 3 dni po tym dniu, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 2.

Tabela 2 Zalecenia dotyczące dawkowania po pominięciu wstrzyknięć lub wdrożeniu stosowania doustnego zamiast wstrzyknięcia

Pominięcie dawki	
Czas od ostatniego wstrzyknięcia	Zalecenie
Jeśli pominięto drugie wstrzyknięcie, a czas od pierwszego wstrzyknięcia wynosi:	
≤ 2 miesięcy	Jak najszybciej podać jedno wstrzyknięcie dawki 600 mg i kontynuować podawanie według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na dwa miesiące.
> 2 miesięcy	Ponownie zastosować dawkę początkową 600 mg, następnie podać drugą dawkę początkową 600 mg w postaci wstrzyknięcia miesiąc później, po czym kontynuować podawanie według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.
Jeśli pominięto 3. lub kolejne wstrzyknięcie, a czas od ostatniego wstrzyknięcia wynosi:	
≤ 3 miesięcy	Jak najszybciej podać jedno wstrzyknięcie dawki 600 mg i kontynuować podawanie według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na dwa miesiące.
> 3 miesięcy	Ponownie zastosować dawkę początkową 600 mg, następnie podać drugą dawkę początkową 600 mg w postaci wstrzyknięcia miesiąc później, po czym kontynuować podawanie według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.

Specjalne grupy

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku. Dane dotyczące stosowania kabotegrawiru u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano stosowania kabotegrawiru u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha [patrz punkt 5.2]). U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby kabotegrawir należy stosować z ostrożnością.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i niedializowanych [patrz punkt 5.2]). Zastosowanie kabotegrawiru nie było badane u osób ze schyłkową niewydolnością nerek otrzymujących leczenie nerkozastępcze.

Kabotegrawir wiąże się z białkami w ponad 99%, dlatego nie oczekuje się, aby dializa zmieniała ekspozycję na kabotegrawir.

U osób otrzymujących leczenie nerkozastępcze, kabotegrawir należy stosować z ostrożnością.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabotegrawiru u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie domięśniowe. Wstrzyknięcie należy wykonywać w górną, boczną część uda (zalecane, ponieważ ta okolica znajduje się z dala od głównych nerwów i naczyń krwionośnych) lub w okolicę pośladka (górny zewnętrzny kwadrant pośladka).

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć nieumyślnego wstrzyknięcia do naczynia krwionośnego.

Po pobraniu zawiesiny do strzykawki, wstrzyknięcie należy wykonać tak szybko, jak to możliwe, jednak zawiesina może pozostawać w strzykawce do 2 godzin. Jeśli produkt pozostaje w strzykawce dłużej niż 2 godziny, napełnioną strzykawkę i igłę należy wyrzucić.

Podając produkt Apretude do wstrzykiwań, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni brać pod uwagę wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index, BMI*) osoby przyjmującej produkt leczniczy, w celu zapewnienia, że igła jest wystarczająco długa, aby dotrzeć do mięśnia pośladka.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Osoby z nieznanym lub dodatnim statusem zakażenia HIV-1 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną, ryfapentyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną lub fenobarbitem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólna strategia zapobiegania zakażeniom HIV-1

Produkt Apretude może nie zawsze skutecznie zapobiegać zakażeniu HIV-1 (patrz punkt 5.1). Stężenia kabotegrawiru związane ze znaczącą aktywnością przeciwwirusową ($> 4x$ stężenie hamujące skorygowane względem stężenia białka, ang. *Protein Adjusted-Inhibitory Concentration, PA-IC90*, patrz punkt 5.2) są osiągane i utrzymywane w ciągu godzin po rozpoczęciu doustnego stosowania wstępnego i w ciągu 7 dni od pierwszego wstrzyknięcia (bez doustnego stosowania wstępnego). Dokładny czas od rozpoczęcia stosowania produktu Apretude jako PrEP w celu zapobiegnięcia zakażeniu HIV-1 do momentu uzyskania maksymalnej ochrony przed zakażeniem HIV-1 jest nieznan.

Produkt Apretude należy stosować jako PrEP w ramach ogólnej strategii zapobiegania zakażeniom HIV-1, włączając w to stosowanie innych środków zapobiegania zakażeniu HIV-1 (np. znajomość statusu zakażenia HIV-1, regularne badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, stosowanie prezerwatyw).

Produkt Apretude należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób, u których potwierdzono, że nie są zakażone HIV (patrz punkt 4.3). Przy każdym kolejnym wstrzyknięciu produktu Apretude należy potwierdzić, czy osoba przyjmująca produkt nie jest zakażona HIV. Połączony test antygen/przeciwciało oraz test oparty na wykrywaniu RNA HIV powinny dać wyniki ujemne. Zaleca się, aby lekarze przepisujący produkt leczniczy przeprowadzili oba testy, nawet jeśli wynik testu wykrywającego RNA HIV będzie dostępny dopiero po podaniu wstrzyknięcia kabotegrawiru. Jeśli wdrożenie połączonej strategii obejmującej wykonanie obu testów nie jest możliwe, należy przeprowadzić testowanie zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi.

Jeśli występują objawy kliniczne wskazujące na ostrą infekcję wirusową i podejrzewa się niedawną (< 1 miesiąca) ekspozycję na HIV-1, status zakażenia HIV-1 należy ponownie potwierdzić.

Potencjalne ryzyko wytworzenia oporności

Istnieje potencjalne ryzyko wytworzenia oporności na kabotegrawir, jeśli osoba korzystająca z PrEP zakazi się HIV-1 przed lub w trakcie przyjmowania produktu Apretude lub po jego odstawieniu (patrz Charakterystyka długotrwałego działania produktu Apretude do wstrzykiwań). Aby zminimalizować to ryzyko, niezbędne jest potwierdzenie ujemnego statusu w kierunku zakażenia HIV-1 przy każdym kolejnym przyjęciu dawki produktu Apretude w postaci wstrzyknięcia. Połączony test antygen/przeciwciało oraz test oparty na wykrywaniu RNA HIV powinny dać wyniki ujemne. Zaleca

się, aby lekarze przepisujący produkt leczniczy przeprowadzili oba testy, nawet jeśli wynik testu wykrywającego RNA HIV będzie dostępny dopiero po podaniu wstrzyknięcia kabotegrawiru. Jeśli wdrożenie połączonej strategii obejmującej wykonanie obu testów nie jest możliwe, należy przeprowadzić testowanie zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi, tak długo jak przyjmowany jest produkt Apretude.

Osoby, u których zdiagnozowano zakażenie HIV-1, powinny natychmiast rozpocząć stosowanie terapii przeciwtretowirusowej (ang. *antiretroviral therapy, ART*).

Sam produkt Apretude nie stanowi kompletnej terapii przeciwtretowirusowej wobec HIV-1 i u niektórych osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1, które przyjmowały tylko produkt Apretude, pojawiły się mutacje oporności przeciwko HIV-1.

Znaczenie przestrzegania zalecanego dawkowania

Osobom stosującym PrEP należy regularnie przypominać, aby ściśle przestrzegały zalecanego dawkowania w ramach doustnego stosowania wstępnego oraz wyznaczonych terminów wizyt związanych z przyjęciem wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 i zmniejszenia potencjalnego ryzyka wytworzenia oporności.

Charakterystyka długotrwałego działania produktu Apretude do wstrzykiwań

Stężenia resztkowe kabotegrawiru mogą pozostawać w krążeniu ogólnym przez dłuższy czas (do 12 miesięcy lub dłużej), dlatego należy wziąć pod uwagę profil przedłużonego uwalniania produktu Apretude do wstrzykiwań w razie jego odstawienia oraz stosować alternatywne, inne niż długo działające rodzaje PrEP, tak długo jak istnieje ryzyko zakażenia HIV w miesiącach po odstawieniu produktu Apretude (patrz punkt 5.2).

Pracownicy służby zdrowia powinni omówić stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Apretude z osobami będącymi w wieku rozrodczym lub w ciąży (patrz punkt 4.6).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs)

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczną nekrolizę naskórka (TEN), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, zgłaszano bardzo rzadko w związku z podawaniem kabotegrawiru.

W momencie przepisywania produktu leczniczego pacjentowi powinni zostać poinformowani o oznakach i objawach oraz być ściśle monitorowani pod kątem reakcji skórnych. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, kabotegrawir należy natychmiast odstawić i rozważyć alternatywną formę PrEP (w stosownych przypadkach). Jeśli u pacjenta rozwinęła się poważna reakcja skórna, taka jak SJS lub TEN, w wyniku stosowania kabotegrawiru, nie wolno nigdy wznowiać u niego leczenia kabotegrawirem.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po zastosowaniu inhibitorów integrazy, w tym po zastosowaniu kabotegrawiru. Reakcje te charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnymi i niekiedy zaburzeniami czynności narządów, w tym uszkodzeniem wątroby. Produkt Apretude i inne podejrzewane produkty lecznicze należy niezwłocznie odstawić, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości (między innymi wysypka o ciężkim przebiegu lub wysypka, której towarzyszy gorączka, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, ból mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia lub obrzęk naczyń ruchomy). Należy kontrolować stan kliniczny takiej osoby, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2, Charakterystyka długotrwałego działania produktu Apretude do wstrzykiwań, i punkt 4.8).

Toksyczny wpływ na wątrobę

U ograniczonej liczby osób przyjmujących kabotegrawir z rozpoznaną wcześniej lub nierozpoznaną chorobą wątroby, zgłaszano wystąpienie toksycznego wpływu na wątrobę (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wdrażano doustne stosowanie wstępne kabotegrawiru w celu ułatwienia identyfikacji osób mogących być w grupie ryzyka toksycznego wpływu na wątrobę.

Zaleca się obserwację kliniczną i badania laboratoryjne, a w razie podejrzenia toksycznego wpływu na wątrobę, produkt Apretude należy odstawić i zastosować leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz Charakterystyka długotrwałego działania produktu Apretude do wstrzykiwań).

Młodzież

Podczas stosowania kabotegrawiru zgłaszano przypadki wystąpienia myśli samobójczych i prób samobójczych, zwłaszcza u osób z chorobami psychicznymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8). Chociaż badania kliniczne nie wykazały zwiększonej częstości występowania chorób psychicznych u młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi, to biorąc pod uwagę podatność tej grupy, przed przepisaniem produktu osobom nastoletnim i okresowo podczas przyjmowania przez nie produktu Apretude, należy umożliwić im konsultację psychologiczną i należy postępować zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Apretude do wstrzykiwań jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi zmniejszać ekspozycję na niego (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę kabotegrawiru

Kabotegrawir jest metabolizowany głównie przez urydynodifosforo-glukuronozylotransferazy (UGT) 1A1 i w mniejszym stopniu przez UGT1A9. Można się spodziewać, że produkty lecznicze będące silnymi induktorami aktywności UGT1A1 lub UGT1A9 będą zmniejszać stężenie kabotegrawiru w osoczu, prowadząc do braku skuteczności (patrz punkt 4.3 i Tabela 3 poniżej). U osób wolno metabolizujących z udziałem UGT1A1, wykazujących maksymalne kliniczne hamowanie UGT1A1, średnie wartości AUC, C_{max} i C_{tau} kabotegrawiru podawanego doustnie zwiększyły się maksymalnie 1,5-krotnie. Nie zaleca się dostosowania dawki produktu Apretude w obecności inhibitorów UGT1A1.

Kabotegrawir jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein, BCRP*), jednak ze względu na jego dużą przenikalność przez błony komórkowe, nie są spodziewane zmiany wchłaniania w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami zarówno P-gp, jak i BCRP.

Wpływ kabotegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W warunkach *in vivo* kabotegrawir nie miał wpływu na midazolam, substancję testową dla cytochromu P450 (CYP) 3A4. W warunkach *in vitro* kabotegrawir nie indukował aktywności CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4.

W warunkach *in vitro* kabotegrawir hamował białka transportujące aniony organiczne (ang. *organic anion transporters, OAT*) 1 (IC₅₀ = 0,81 μM) i OAT3 (IC₅₀ = 0,41 μM). Z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami OAT1/3 (np. metotreksatem).

Na podstawie profilu interakcji określonego w badaniach *in vitro* i klinicznych, nie oczekuje się, aby kabotegrawir zmieniał stężenia innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, w tym inhibitorów proteazy, nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, inhibitorów integrazy, inhibitorów wejścia i ibalizumabu.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji kabotegrawiru w postaci przeznaczonej do wstrzykiwań. Dane dotyczące interakcji pomiędzy lekami przedstawione w tabeli 3 uzyskano z badań z zastosowaniem kabotegrawiru w postaci doustnej (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „C_{max}”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „C_τ”).

Tabela 3 Interakcje pomiędzy lekami

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Przeciwwirusowe produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażenia HIV-1</i>		
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Etrawiryna	Kabotegrawir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etrawiryna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Apertude, gdy rozpoczęcie podawania wstrzyknięć następuje po rozpoczęciu stosowania etrawiryny.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Rylpiwiryna	Kabotegrawir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rylpiwiryna ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rylpiwiryna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu i odwrotnie. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Apertude ani rylpiwiryny, w przypadku jednoczesnego stosowania.
<i>Leki przeciwpadaczkowe</i>		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenytoina Fenobarbital	Kabotegrawir ↓	Leki indukujące metabolizm mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwprątkowe</i>		
Ryfampicyna	Kabotegrawir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Ryfampicyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania produktu Apertude podczas stosowania w skojarzeniu z ryfampiciną. Jednoczesne stosowanie produktu Apertude i ryfampicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfapentyna	Kabotegrawir ↓	Ryfapentyna może powodować istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna	Kabotegrawir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Jeśli rozpoczyna się stosowanie ryfabutyny przed pierwszym wstrzyknięciem początkowym kabotegrawiru lub jednocześnie z nim, zalecany schemat dawkowania kabotegrawiru to jedno wstrzyknięcie 600 mg, a następnie, po 2 tygodniach, drugie wstrzyknięcie początkowe 600 mg, natomiast kolejne wstrzyknięcia kabotegrawiru wykonuje się co miesiąc, tak długo jak stosowana jest ryfabutyna. Jeśli rozpoczyna się stosowanie ryfabutyny w czasie drugiego wstrzyknięcia początkowego lub później, zalecany schemat dawkowania kabotegrawiru wynosi 600 mg co miesiąc, tak długo jak stosowana jest ryfabutyna. Po odstawieniu ryfabutyny zalecany schemat

		dawkowania kabotegrawiru wynosi 600 mg co 2 miesiące.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Kabotegrawir nie powodował istotnych zmian stężeń etynyloestradiolu i lewonorgestrelu w osoczu, które miały znaczenie kliniczne. Nie ma konieczności dostosowania dawki doustnych środków antykoncepcyjnych podczas jednoczesnego stosowania z produktem Apretude.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o długo działającym profilu działania kabotegrawiru do wstrzykiwań. Jeśli kobieta planuje ciążę, należy omówić z nią korzyści i ryzyka związane z rozpoczęciem oraz kontynuacją stosowania PrEP z zastosowaniem produktu Apretude (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania kabotegrawiru u kobiet w ciąży. Wpływ kabotegrawiru na ciążę u ludzi jest nieznany.

Kabotegrawir nie wykazywał działania teratogennego podczas badań u ciężarnych samic szczurów i królików, jednak ekspozycje większe od dawek terapeutycznych wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję u zwierząt (patrz punkt 5.3). Nie jest znany wpływ na ciążę u ludzi.

Nie zaleca się stosowania produktu Apretude do wstrzykiwań w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kabotegrawir wykrywano w krążeniu ogólnym do 12 miesięcy od wstrzyknięcia lub dłużej, dlatego należy wziąć pod uwagę możliwość narażenia płodu podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Na podstawie danych uzyskanych u zwierząt oczekuje się, że kabotegrawir będzie przenikał do mleka ludzkiego, chociaż nie zostało to potwierdzone u ludzi. Kabotegrawir może być obecny w mleku ludzkim do 12 miesięcy lub dłużej od ostatniego wstrzyknięcia produktu Apretude.

Zaleca się, aby kobiety karmiły piersią tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla niemowlęcia.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kabotegrawiru na płodność mężczyzn i kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na wpływ kabotegrawiru na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować osoby korzystające z PrEP o tym, że podczas stosowania produktu Apretude do wstrzykiwań zgłaszano występowanie zawrotów głowy, senności i zmęczenia. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn, należy brać pod uwagę stan kliniczny danej osoby oraz profil działań niepożądanych produktu Apretude do wstrzykiwań.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badania klinicznego HPTN 083 były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (82%), ból głowy (17%) i biegunka (14%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badania klinicznego HPTN 084 były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (38%), ból głowy (23%) i zwiększona aktywność aminotransferaz (19%).

Zgłaszano występowanie SCARs, SJS i TEN w związku z podaniem kabotegawiru (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane kabotegawiru były zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych III fazy, HPTN 083 i HPTN 084, oraz danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W badaniu HPTN 083 mediana czasu stosowania produktu w ramach badania objętego ślepą próbą wynosiła 65 tygodni i 2 dni (od 1. dnia do 156 tygodni i 1. dnia), przy całkowitej ekspozycji na kabotegawir wynoszącej 3270 osobolat. W badaniu HPTN 084 mediana czasu stosowania produktu w ramach badania objętego ślepą próbą wynosiła 64 tygodnie i 1. dzień (od 1. dnia do 153 tygodni i 1. dnia), przy całkowitej ekspozycji na kabotegawir wynoszącej 1920 osobolat.

Działania niepożądane uważane za co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowaniem kabotegawiru u dorosłych i młodzieży, są wymienione w tabeli 4 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4 Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych¹

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Kategoria częstości	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość*
Zaburzenia psychiczne	Często	Niezwykłe sny Bezsennaś Depresja Lęk
	Niezbyt często	Próba samobójcza; Myśli samobójcze (szczególnie u osób z chorobą psychiczną w wywiadzie)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Senność Reakcje wazowagalne (w odpowiedzi na wstrzyknięcie)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Nudności Ból brzucha ² Wzdęcia Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Toksyczny wpływ na wątrobę
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka ³
	Niezbyt często	Pokrzywka* Obrzęk naczynioruchowy*
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczna nekroliza naskórka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka ⁵ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ⁴ (ból ⁶ i tkliwość, guzek, stwardnienie)
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ⁴ (obrzęk, zasinienie, rumień, uczucie ciepła, świąd, znieczulenie) Zmęczenie Złe samopoczucie
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ⁴ (krwiak, przebarwienie, ropień)
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

¹ Częstość zidentyfikowanych działań niepożądanych określono na podstawie wszystkich zgłoszonych zdarzeń, nie tylko tych uznanych przez badacza za co najmniej mogące mieć związek z podaniem leku.

² Określenie „ból brzucha” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: ból w nadbrzuszu, ból brzucha.

³ Określenie „wysypka” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka odropodobna, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem.

⁴ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wymienione w tabeli zaobserwowano u 2 lub więcej uczestników.

⁵ Określenie „gorączka” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: gorączka, uczucie gorąca. Większość przypadków gorączki obserwowano w ciągu jednego tygodnia po wykonaniu wstrzyknięcia.

⁶ W rzadkich przypadkach może powodować przejściowe zaburzenia chodu.

* Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W trakcie badania klinicznego HPTN 083, 2% uczestników zaprzestało przyjmowania kabotegrawiru z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Spośród 20 286 wykonanych wstrzyknięć, zgłoszono 8 900 przypadków reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W sumie 2 117 uczestników otrzymało co najmniej jedno wstrzyknięcie. Wśród 1 740 (82%) uczestników, którzy doświadczyli co najmniej jednej reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zgłoszono przypadki reakcji w miejscu wstrzyknięcia o maksymalnym nasileniu łagodnym (stopień 1., 34% uczestników), umiarkowanym (stopień 2., 46% uczestników) i ciężkim (stopień 3., 3% uczestników). Mediana czasu trwania wszystkich działań niepożądanych dotyczących reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniosła 4 dni. Odsetek uczestników zgłaszających wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia podczas każdej wizyty oraz nasilenie reakcji w miejscu wstrzyknięcia zmniejszały się z upływem czasu.

W trakcie badania klinicznego HPTN 084, żadna z uczestniczek nie zaprzestała przyjmowania kabotegrawiru z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Spośród 13 068 wykonanych wstrzyknięć, zgłoszono 1 171 przypadków reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W sumie 1 519 uczestniczek otrzymało co najmniej jedno wstrzyknięcie. Wśród 578 (38%) uczestniczek, które doświadczyły co najmniej jednej reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zgłoszono przypadki reakcji w miejscu wstrzyknięcia o maksymalnym nasileniu łagodnym (stopień 1, 25% uczestników), umiarkowanym (stopień 2, 13% uczestników) i ciężkim (stopień 3, < 1% uczestników). Mediana czasu trwania wszystkich działań niepożądanych dotyczących reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniosła 8 dni. Odsetek uczestniczek zgłaszających wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia podczas każdej wizyty oraz nasilenie reakcji w miejscu wstrzyknięcia na ogół zmniejszały się z upływem czasu.

Zwiększenie masy ciała

W trakcie badania klinicznego HPTN 083, w punktach czasowych wyznaczonych w tygodniach 41 i 97, u osób które przyjmowały kabotegrawir mediana zwiększenia masy ciała wyniosła odpowiednio 1,2 kg (przedział międzykwartylowy [IQR] -1,0, 3,5; n=1 623) i 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9 n=601), w porównaniu do wartości początkowej; u osób z grupy otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu (TDF)/emtrycytabinę (FTC), mediana zwiększenia masy ciała wyniosła odpowiednio 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4; n=1 611) i 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0; n=598) w porównaniu do wartości początkowej.

W trakcie badania klinicznego HPTN 084, w punktach czasowych wyznaczonych w tygodniach 41 i 97, u osób które przyjmowały kabotegrawir mediana zwiększenia masy ciała wyniosła odpowiednio 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1 151) i 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0; n=216), w porównaniu do wartości początkowej; u osób z grupy otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu (TDF)/emtrycytabinę (FTC), mediana zwiększenia masy ciała wyniosła odpowiednio 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0; n=1 131) i 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0; n=218) w porównaniu do wartości początkowej.

Zmiany w wynikach badań diagnostycznych

W trakcie badań klinicznych HPTN 083 i HPTN 084 obserwowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (AlAT i AspAT) u podobnego odsetka uczestników z grup otrzymujących kabotegrawir i TDF/FTC, a maksymalne zwiększenie aktywności po rozpoczęciu podawania produktów leczniczych było głównie stopnia 1. i 2. W badaniu HPTN 083, w grupie osób otrzymujących kabotegrawir w porównaniu z grupą otrzymującą TDF/FTC, liczba uczestników u których wystąpiły maksymalne wartości AlAT stopnia 3. lub 4. po rozpoczęciu podawania produktów leczniczych, wynosiła odpowiednio 40 (2%) i 44 (2%), a AspAT 3. lub 4. stopnia, odpowiednio 68 (3%) i 79 (3%). W badaniu HPTN 084, w grupie osób otrzymujących kabotegrawir

w porównaniu z grupą otrzymującą TDF/FTC, liczba uczestniczek u których wystąpiły maksymalne wartości AlAT stopnia 3. lub 4. po rozpoczęciu podawania produktów leczniczych, wynosiła odpowiednio 12 (< 1%) i 18 (1%), a AspAT 3. lub 4. stopnia, odpowiednio 15 (< 1%) i 14 (< 1%). U kilkorga uczestników zarówno z grupy otrzymującej kabotegrawir, jak i TDF/FTC, wystąpiły działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności AspAT lub AlAT, które spowodowały przerwanie stosowania badanego produktu. W badaniu HPTN 083, w grupie osób otrzymujących kabotegrawir w porównaniu do grupy osób otrzymujących TDF/FTC, liczba uczestników którzy przegrali przyjmowanie produktów leczniczych z powodu zwiększonej aktywności AlAT wynosiła odpowiednio: 29 (1%) w porównaniu do 31 (1%) oraz z powodu zwiększonej aktywności AspAT odpowiednio: 7 (< 1%) w porównaniu do 8 (< 1%). W badaniu HPTN 084, w grupie osób otrzymujących kabotegrawir w porównaniu do grupy osób otrzymujących TDF/FTC, liczba uczestniczek które przegrały przyjmowanie produktów leczniczych z powodu zwiększonej aktywności AlAT wynosiła odpowiednio: 12 (< 1%) w porównaniu do 15 (< 1%) i żadna z uczestniczek nie przegrała przyjmowania produktów leczniczych z powodu zwiększonej aktywności AspAT.

Młodzież

Na podstawie danych z dwóch otwartych, wieloośrodkowych badań klinicznych z udziałem 64 niezakażonych HIV nastolatków z grupy ryzyka (w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała ≥ 35 kg w momencie włączenia do badania) otrzymujących kabotegrawir, nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa u młodzieży w porównaniu z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych otrzymujących kabotegrawir w ramach PrEP przeciwko zakażeniu HIV-1 w badaniach HPTN 083 i HPTN 084.

Na podstawie danych z analizy przeprowadzonej w tygodniu 16. badania MOCHA z udziałem 23 zakażonych HIV nastolatków (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała 35 kg lub więcej), otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (ang. *combination antiretroviral therapy, CART*) w ramach podstawowej terapii, nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa u młodzieży podczas zastosowania kabotegrawiru w postaci doustnej, a następnie kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć (n=8), w porównaniu z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla kabotegrawiru u dorosłych (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Apretude. W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, jeśli to konieczne.

Wiadomo, że kabotegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza; z tego względu jest mało prawdopodobne, aby dializa okazała się pomocna w usuwaniu produktu leczniczego z organizmu. Postępowanie w przedawkowaniu produktu Apretude do wstrzykiwań powinno uwzględniać przedłużoną ekspozycję na lek po podaniu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ04

Mechanizm działania

Kabotegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu nici retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) podczas jej integracji, co ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji HIV.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej

Kabotegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 typu dzikiego ze średnią wartością stężenia kabotegrawiru konieczną do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50 procent (EC_{50}) wynoszącą 0,22 nM w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC), 0,74 nM w komórkach 293T i 0,57 nM w komórkach MT-4. Kabotegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej w stosunku do panelu 24 klinicznych izolatów HIV-1 (po trzy każdego podtypu A, B, C, D, E, F i G z grupy M oraz 3 z grupy O) z wartościami EC_{50} w zakresie od 0,02 nM do 1,06 nM dla HIV-1. Wartości EC_{50} kabotegrawiru działającego przeciwko trzem klinicznym izolatom HIV-2 mieściły się w zakresie od 0,10 nM do 0,14 nM.

Działanie przeciwwirusowe w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Żaden z leków z inherentnym działaniem przeciw HIV nie wykazywał antagonizmu do przeciwwirusowego działania kabotegrawiru (ocenę w warunkach *in vitro* przeprowadzono w skojarzeniu z rylpiwiryną, lamiwudyną, tenofowirem i emtrycytabiną).

Oporność in vitro

Izolacja z dzikiego typu HIV-1 i działanie przeciwko szczepom opornym: podczas trwającego 112 dni pasażowania szczepu IIIB nie zaobserwowano wirusów wymagających > 10-krotnego zwiększenia EC_{50} kabotegrawiru. Następujące mutacje integrazy (IN) wystąpiły po pasażowaniu typu dzikiego HIV-1 (z polimorfizmem T124A) w obecności kabotegrawiru: Q146L (krotność zmiany [ang. *fold change*, FC] w zakresie 1,3-4,6), S153Y (FC w zakresie 2,8-8,4) i I162M (FC = 2,8). Wykrycie szczepu z polimorfizmem T124A polega na wyodrębnieniu występującej wcześniej w mniejszości odmiany nie różniącej się wrażliwością na kabotegrawir. Podczas pasażowania szczepu HIV-1 typu dzikiego NL-432 w obecności 6,4 nM kabotegrawiru, do dnia 56. nie wyselekcjonowano szczepów z substytucjami aminokwasów w regionie kodującym integrazę.

Pośród mutantów wielokrotnych, największą FC zaobserwowano u szczepów z mutacją Q148K lub Q148R. Obecność mutacji E138K/Q148H powodowała 0,92-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir, ale już E138K/Q148R powodowała 12-krotne zmniejszenie wrażliwości, a E138K/Q148K powodowała 81-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Obecność mutacji G140C/Q148R i G140S/Q148R powodowała odpowiednio 22-krotne i 12-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Podczas gdy obecność mutacji N155H nie była związana ze zmianą wrażliwości na kabotegrawir, to już mutacja N155H/Q148R powodowała 61-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Inne mutanty wielokrotne, które powodowały FC pomiędzy 5 a 10 to: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) i E92Q/N155H (FC=5,3).

Oporność in vivo

HPTN 083

Na podstawie pierwotnej analizy badania HPTN 083, 13 przypadków zakażenia wystąpiło w grupie osób otrzymujących kabotegrawir i 39 przypadków zakażenia wystąpiło w grupie osób otrzymujących fumaran dizoproksylu tenofowiru (TDF)/emtrycytabinę (FTC). W grupie osób otrzymujących kabotegrawir wystąpiło 5 przypadków zakażenia podczas przyjmowania kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć w ramach PrEP, z czego 4 uczestników otrzymało wstrzyknięcia na czas, a 1 uczestnik otrzymał jedno wstrzyknięcie poza ustalonym harmonogramem wstrzyknięć. Pięć przypadków

zakażenia wystąpiło ≥ 6 miesięcy po ostatniej dawce kabotegrawiru przyjmowanego w ramach PrEP. Podczas doustnego stosowania wstępnego wystąpiły trzy przypadki infekcji.

Podczas pierwszej wizyty, gdy wiremia HIV wynosiła > 500 kopii/ml, przeprowadzono próbę ustalenia genotypu i fenotypu HIV. Spośród 13 przypadków zakażenia w grupie osób otrzymujących kabotegrawir, u 4 uczestników występowały mutacje związane z opornością na inhibitory transferu nici integrazy (ang. *Integrase Strand Transfer Inhibitor, INSTI*). W grupie osób otrzymujących TDF/FTC, 4 uczestników z opornością na nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI*) (w tym 3 z opornością wieloklasową) obejmowało 3 uczestników z mutacją M184V/I oraz jednego uczestnika z mutacją K65R.

Żaden z 5 uczestników zakażonych po dłuższej przerwie w przyjmowaniu kabotegrawiru nie miał mutacji związanych z opornością na INSTI. W przypadku jednego z 5 uczestników, z zaledwie 770 kopiami/ml RNA HIV-1, nie można było określić ani genotypu, ani fenotypu. W przypadku jednego z pozostałych 4 uczestników, nie można było określić fenotypu integrazy. Pozostałych 3 uczestników zachowało wrażliwość na wszystkie INSTI.

Trzech uczestników zakażyło się podczas doustnego stosowania wstępnego, przed otrzymaniem kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć. Jeden uczestnik z niewykrywalnymi poziomami kabotegrawiru w osoczu nie miał mutacji związanych z opornością na INSTI i był wrażliwy na wszystkie INSTI. Dwóch uczestników z wykrywalnymi stężeniami kabotegrawiru w osoczu miało mutacje oporności na INSTI. Pierwszy z nich miał mutacje oporności na INSTI: E138E/K, G140G/S, Q148R i E157Q. Nie można było określić fenotypu integrazy. Drugi uczestnik miał mutacje oporności na INSTI: E138A i Q148R. Wirus ten był odporny na kabotegrawir (krotność zmiany = 5,92), ale wrażliwy na dolutegrawir (krotność zmiany = 1,69).

Pięciu uczestników zakażyło się HIV-1 mimo terminowych wstrzyknięć kabotegrawiru u 4 z nich, a u jednego uczestnika jedno wstrzyknięcie było wykonane poza ustalonym harmonogramem podawania wstrzyknięć. Dwóch uczestników miało wiramię zbyt niską, aby poddać te przypadki analizie. Trzeci uczestnik nie miał mutacji związanych z opornością na INSTI podczas pierwszej wizyty, mającej miejsce w trakcie wirerii (tydzień 17), ale po 112 i 117 dniach miał mutację R263K. Chociaż fenotypu nie można było określić po 112 dniach, na podstawie fenotypu określonego w dniu 117 wykazano, że wirus ten jest wrażliwy zarówno na kabotegrawir (krotność zmiany = 2,32), jak i na dolutegrawir (krotność zmiany = 2,29). Czwarty uczestnik miał mutacje oporności na INSTI: G140A i Q148R. Na podstawie fenotypu wykazano oporność wirusa na kabotegrawir (krotność zmiany = 13), ale wrażliwość na dolutegrawir (krotność zmiany = 2,09). Piąty uczestnik nie miał mutacji oporności na INSTI.

Oprócz 13 przypadków infekcji, jeden kolejny uczestnik był zakażony HIV-1 podczas włączania do badania i nie miał w tym czasie mutacji oporności na INSTI, jednak 60 dni później wykryto u niego mutacje oporności na INSTI: E138K i Q148K. Nie można było określić fenotypu.

Po pierwotnej analizie przeprowadzono rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne, aby lepiej określić czas zakażenia HIV. W rezultacie stwierdzono, że jeden z 13 przypadków infekcji u uczestnika otrzymującego na czas kabotegrawir w postaci wstrzyknięć był infekcją uprzednią.

HPTN 084

Na podstawie pierwotnej analizy badania HPTN 084, 4 przypadki zakażenia wystąpiły w grupie osób otrzymujących kabotegrawir i 36 przypadków zakażenia wystąpiło w grupie osób otrzymujących TDF/FTC.

W grupie osób otrzymujących kabotegrawir wystąpiły 2 przypadki zakażenia podczas otrzymywania wstrzyknięć; jedna uczestniczka otrzymała 3 opóźnione wstrzyknięcia kabotegrawiru i obie uczestniczki nie przestrzegały zaleceń dotyczących doustnego przyjmowania kabotegrawiru.

Dwa przypadki zakażenia wystąpiły po podaniu ostatniej dawki kabotegrawiru w postaci doustnej; obie uczestniczki nie przestrzegały zaleceń dotyczących doustnego przyjmowania kabotegrawiru.

W przypadku jednej z uczestniczek, pierwsza wizyta z wynikiem pozytywnym HIV miała miejsce około 11 tygodni po włączeniu do badania, a w przypadku drugiej – 57 tygodni po włączeniu do badania.

Próbę określenia genotypu HIV podjęto podczas pierwszej wizyty z wiremiami HIV > 500 kopii/ml. Wyniki genotypowania HIV były dostępne dla 3 z 4 uczestniczek z grupy osób otrzymujących kabotegrawir. Nie wykryto żadnych głównych mutacji związanych z opornością na INSTI.

Wyniki genotypowania HIV były dostępne dla 33 z 36 przypadków zakażenia w grupie osób otrzymujących TDF/FTC. Jedna uczestniczka wykazała główną mutację NRTI (M184V); uczestniczka ta wykazywała również oporność na nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI*), w związku z mutacją K103N. Dziewięć innych uczestniczek wykazywało oporność na NNRTI (7 wykazało mutację K103N, wyłącznie bądź w połączeniu z mutacją E138A lub P225H; 1 wykazała wyłącznie mutację K101E; 1 wykazała wyłącznie mutację E138K).

Po pierwotnej analizie przeprowadzono rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne, aby lepiej określić czas zakażenia HIV-1. W rezultacie stwierdzono, że 1 z 4 przypadków zakażenia HIV-1 u uczestników otrzymujących kabotegrawir był infekcją uprzednią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność stosowania kabotegrawiru jako PrEP była oceniana w dwóch randomizowanych (1:1), podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych kontrolowanych badaniach, prowadzonych metodą dwóch grup równoległych. Skuteczność kabotegrawiru porównywano z fumaranem dizoproksylu tenofowiru (TDF)/emtrycytabiną (FTC) w postaci doustnej, przyjmowanymi raz na dobę.

Uczestnicy losowo przydzieleni do grupy osób otrzymujących kabotegrawir rozpoczęli doustne stosowanie wstępne od jednej tabletki 30 mg kabotegrawiru i dawki placebo raz na dobę przez okres do 5 tygodni, a następnie otrzymywali kabotegrawir we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) (pojedyncze wstrzyknięcie dawki 600 mg w miesiącu 1, 2 i następnie co 2 miesiące) oraz dobową dawkę placebo w postaci tabletki. Uczestnicy losowo przydzieleni do grupy otrzymującej TDF/FTC, otrzymywali w postaci doustnej TDF 300 mg/FTC 200 mg i placebo przez okres do 5 tygodni, a następnie w postaci doustnej TDF 300 mg/FTC 200 mg na dobę oraz placebo w postaci wstrzyknięcia domięśniowego (im.) (3 ml, 20% lipidowa emulsja do wstrzykiwań w miesiącu 1, 2 i następnie co 2 miesiące).

HPTN 083

W badaniu równoważności (ang. *non-inferiority*) HPTN 083, 4 566 cisplciowych mężczyzn i transplciowych kobiet uprawiających seks z mężczyznami zostało losowo przydzielonych do dwóch grup w stosunku 1:1 i do tygodnia 153 otrzymywało albo kabotegrawir (n=2 281), albo TDF/FTC (n=2 285) w ramach badania zaślepionego.

Na początku badania mediana wieku uczestników wynosiła 26 lat, 12% stanowiły kobiety transplciowe, 72% było rasy innej niż biała, 67% miało < 30 lat, a <1% było w wieku powyżej 60 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek przypadków zakażenia HIV wśród uczestników przydzielonych losowo do grupy osób otrzymujących kabotegrawir w postaci doustnej i w postaci wstrzyknięć w porównaniu do grupy osób otrzymujących TDF/FTC w postaci doustnej (skorygowany o przypadki wczesnego przerwania przyjmowania produktów leczniczych). Analiza pierwotna wykazała przewagę kabotegrawiru w porównaniu z TDF/FTC wskazując na 66% spadek ryzyka zakażenia HIV, współczynnik ryzyka (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62); dalsze badania wykazały, że jedna z infekcji, która wystąpiła podczas przyjmowania kabotegrawiru, była infekcją uprzednią, co wskazuje łącznie na 69% spadek ryzyka infekcji w porównaniu do TDF/FTC (patrz tabela 5).

Tabela 5 Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności: Porównanie częstości występowania zakażeń HIV podczas fazy randomizacji w badaniu HPTN 083 (mITT, rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne)

	Kabotegrawir (N=2 278)	TDF/FTC (N=2 281)	Wartość wskaźnika p dla przewagi
Osobolata	3 211	3 193	
Przypadki zakażenia HIV-1 (wskaźnik zachorowalności na 100 osobolat)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,31 (0,16, 0,58)		p=0,0003

¹ Po pierwotnej analizie przeprowadzono rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne, aby lepiej określić czas zakażenia HIV. W rezultacie stwierdzono, że jeden z 13 przypadków infekcji w grupie osób otrzymujących kabotegrawir był infekcją uprzednią. Pierwotny współczynnik ryzyka (95% CI) z analizy pierwotnej wynosi 0,34 (0,18; 0,62).

Wyniki analiz wszystkich podgrup były zgodne z ogólnym efektem ochronnym, z niższą częstością występowania zakażeń HIV-1 obserwowaną u uczestników losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kabotegrawir w porównaniu z uczestnikami przydzielonymi losowo do grupy otrzymującej TDF/FTC (patrz tabela 6).

Tabela 6 Wskaźnik przypadków wystąpienia zakażenia HIV-1 według podgrup w badaniu HPTN 083 (mITT, rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne)

Podgrupa	Kabotegrawir zapadalność na 100 osobolat	Kabotegrawir osobolata	TDF/FTC zapadalność na 100 osobolat	TDF/FTC osobolata	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Wiek					
< 30 lat	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 lat	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08; 1,84)
Płeć					
MSM	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rasa (Stany Zjednoczo ne)					
Czarna	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Inna niż czarna	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Region					
Stany Zjednoczo ne	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07; 0,60)
Ameryka Łacińska	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17; 1,35)
Azja	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afryka	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cisplciowi mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami

TGW = transplciowe kobiety uprawiające seks z mężczyznami

HPTN 084

W badaniu dotyczącym przewagi (ang. *superiority*) HPTN 084, 3 224 cisplciowych kobiet zostało losowo przydzielonych do dwóch grup w stosunku 1:1 i do tygodnia 153 otrzymywało albo kabotegrawir (n=1 614), albo TDF/FTC (n=1 610) w ramach badania zaślepionego.

Na początku badania mediana wieku uczestników wynosiła 25 lat, > 99% było rasy innej niż biała, > 99% było cisplciowymi kobietami i 49% miało < 25 lat, z maksymalnym wiekiem 45 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek przypadków zakażenia HIV wśród uczestniczek przydzielonych losowo do grupy osób otrzymujących kabotegrawir w postaci doustnej i w postaci wstrzyknięć w porównaniu do grupy osób otrzymujących TDF/FTC w postaci doustnej (skorygowany o przypadki wczesnego przerwania przyjmowania produktów leczniczych). Analiza pierwotna wykazała przewagę ($p < 0,0001$) kabotegrawiru w porównaniu z TDF/FTC wskazując na 88% spadek ryzyka zakażenia HIV-1, a współczynnik ryzyka (95% CI) wyniósł 0,12 (0,05, 0,31); dalsze badania wykazały, że jedna z infekcji, która wystąpiła podczas przyjmowania kabotegrawiru była infekcją uprzednią, co wskazuje łącznie na 90% zmniejszenie ryzyka zakażenia HIV-1 w porównaniu do TDF/FTC (patrz tabela 7).

Tabela 7 Pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności w badaniu HPTN 084: Porównanie częstości występowania zakażeń HIV podczas fazy randomizacji (mITT, rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne)

	Kabotegrawir (N=1 613)	TDF/FTC (N=1 610)	Wartość wskaźnika p dla przewagi
Osobolata	1 960	1 946	
Przypadki zakażenia HIV-1 (wskaźnik zachorowalności na 100 osobolat)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹ Po pierwotnej analizie przeprowadzono rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne, aby lepiej określić czas zakażenia HIV-1. W rezultacie stwierdzono, że jeden z 4 przypadków infekcji w grupie osób otrzymujących kabotegrawir był infekcją uprzednią. Pierwotny współczynnik ryzyka skorygowany o przypadki wczesnego przerwania przyjmowania produktów leczniczych (95% CI) z analizy pierwotnej wynosi 0,12 (0,05; 0,31).

Wyniki analiz wszystkich podgrup były zgodne z ogólnym efektem ochronnym, z niższą częstością występowania zakażeń HIV-1 obserwowaną u uczestniczek losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kabotegrawir w porównaniu z uczestniczkami przydzielonymi losowo do grupy otrzymującej TDF/FTC (patrz tabela 8).

Tabela 8 Wskaźnik przypadków wystąpienia zakażenia HIV-1 według podgrup w badaniu HPTN 084 (mITT, rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne)

Podgrupa	Kabotegrawir zapadalność na 100 osobolat	Kabotegrawir osobolata	TDF/FTC zapadalność na 100 osobolat	TDF/FTC osobolata	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Wiek					
< 25 lat	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 lat	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
BMI					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Apretude do wstrzykiwań w profilaktyce zakażenia HIV-1 u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kabotegrawiru jest podobna u osób zdrowych i zakażonych HIV. Zmienność farmakokinetyczna kabotegrawiru jest umiarkowana do dużej. U osób zakażonych HIV biorących udział w badaniach fazy III, międzyosobnicze wartości CVb% dla C_{tau} były w zakresie od 39% do 48%. Po zastosowaniu długo działającego kabotegrawiru w postaci pojedynczego wstrzyknięcia zaobserwowano większą zmienność pomiędzy osobami, w zakresie od 65% do 76%.

Tabela 9 Parametry farmakokinetyczne po podaniu kabotegrawiru raz na dobę w postaci doustnej, dawki początkowej oraz kolejnych dawek podawanych raz na dwa miesiące w postaci wstrzyknięć domięśniowych u dorosłych

Etap dawkowania	Schemat dawkowania	Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Doustne stosowanie wstępne ³ (opcjonalnie)	30 mg raz na dobę	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Dawka początkowa w postaci wstrzyknięcia ⁴	600 mg im. dawka początkowa	1591 (714, 3245)	8.0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Dawkowanie w postaci wstrzyknięcia raz na 2 miesiące ⁵	600 mg im. raz na dwa miesiące	3764 (2431, 5857)	4.0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ Wartości parametrów farmakokinetycznych (PK) na podstawie jednostkowych oszacowań post-hoc z populacyjnych modeli PK zastosowanych u osób w III fazie badań klinicznych.

² tau oznacza przerwę między dawkami: 24 godziny dla podania doustnego; 1 miesiąc dla wstrzyknięcia dawki początkowej i 2 miesiące dla każdego wstrzyknięcia domięśniowego (im.) zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu, wykonywanego raz na 2 miesiące.

³ Wartości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym dla doustnego stosowania wstępnego.

⁴ Wartości C_{max} po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia odzwierciedlają przede wszystkim wartości uzyskane po podaniu doustnym, ponieważ dawkę początkową w postaci wstrzyknięcia podano tego samego dnia, co ostatnią dawkę doustną; jednak wartości AUC_(0-tau) i C_{tau} odzwierciedlają dawkę początkową w postaci wstrzyknięcia. Po podaniu bez doustnego stosowania wstępnego osobom zakażonym HIV (n=110), zaobserwowana średnia geometryczna kabotegrawiru (5., 95. percentyl) C_{max} (1 tydzień po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia) wynosiła 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) i C_{tau} wynosiła 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

⁵ Wartości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym.

Wchłanianie

Kabotegrawir do wstrzykiwań wykazuje farmakokinetykę z ograniczoną szybkością wchłaniania, wynikającą z wolnego wchłaniania produktu leczniczego z mięśnia pośladka do krążenia ogólnego, skutkującą stabilnym stężeniem leku w osoczu. Po podaniu pojedynczej dawki domięśniowej 600 mg, stężenia kabotegrawiru w osoczu są wykrywalne pierwszego dnia z medianą stężenia wynoszącą 4 godziny po podaniu dawki 0,290 µg/ml, co jest wartością wyższą niż *in-vitro* PA-IC90 wynoszącą 0,166 µg/ml, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte z medianą T_{max} wynoszącą 7 dni. Stężenia docelowe są osiągnięte po początkowym wstrzyknięciu domięśniowym (patrz tabela 9). Po pojedynczym wstrzyknięciu, kabotegrawir był wykrywany w osoczu przez 52 tygodnie lub dłużej.

Dystrybucja

Na podstawie danych *in vitro*, kabotegrawir w dużym stopniu wiąże się (około >99%) z białkami osocza ludzkiego. Po podaniu tabletek doustnych, uśredniona pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym (V_z/F) w osoczu wynosiła 12,3 l. U ludzi szacowana wartość V_c/F wynosiła 5,27 l, a V_p/F

wynosiła 2,43 l. Te szacunkowe dane dotyczące objętości dystrybucji, przy założeniu dużej F (biodostępności), wskazują na dystrybucję pewnej ilości kabotegrawiru do przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Kabotegrawir jest obecny w żeńskim i męskim układzie płciowym po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym 600 mg, co zaobserwowano w badaniu z udziałem zdrowych uczestników (n=15). Mediana stężenia kabotegrawiru w dniu 3. (najwcześniejsza próbka PK z tkanki) wyniosła 0,49 µg/ml w tkance szyjki macicy, 0,29 µg/ml w płynie szyjkowo-pochwowym, 0,37 µg/ml w tkance pochwy, 0,32 µg/ml w tkance odbytu, i 0,69 µg/ml w płynie z odbytnicy, co stanowi wartości wyższe niż PA-IC90 *in vitro*.

W warunkach *in vitro* kabotegrawir nie był substratem polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 lub białka transportującego kationy organiczne (ang. *organic cation transporter*, OCT1).

Metabolizm

Kabotegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1 z niewielkim udziałem UGT1A9. Kabotegrawir jest głównym związkiem obecnym w osoczu, stanowiącym > 90% całkowitego obecnego w osoczu radioizotopu węgla. Po podaniu doustnym u ludzi, kabotegrawir jest eliminowany na drodze metabolizmu; kabotegrawir w postaci niezmienionej jest wydalany przez nerki w niewielkim stopniu (<1% przyjętej dawki). Czterdzieści siedem procent całkowitej dawki doustnej kabotegrawiru jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Nie wiadomo, czy całość, czy część tej ilości stanowi niewchłonięty lek lub wydzielany z żółcią koniugat glukuronidowy, który ulega później rozkładowi do związku macierzystego w świetle jelita. Obecność kabotegrawiru stwierdzano w próbkach żółci pobranych w dwunastnicy. Metabolit glukuronidowy był również obecny w niektórych, ale nie wszystkich, próbkach żółci pobranych w dwunastnicy. Dwadzieścia siedem procent całkowitej dawki doustnej wydzielane jest z moczem, przede wszystkim jako metabolit glukuronidowy (75% radioaktywności moczu, 20% dawki całkowitej).

Kabotegrawir nie jest klinicznie istotnym inhibitorem następujących enzymów i białek transportujących: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 i UGT2B17, P-gp, BCRP, pompy soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump (BSEP)*), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, nośników usuwania wielu leków i toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion transporter, MATE*) 1, MATE 2-K, białek oporności wielolekowej (ang. *multidrug resistance protein, MRP*) 2 lub MRP4.

Eliminacja

Pozorny uśredniony okres półtrwania w fazie eliminacji kabotegrawiru ograniczony jest szybkością wchłaniania i szacuje się, że wynosi 5,6 do 11,5 tygodnia po podaniu pojedynczej dawki w postaci wstrzyknięcia domięśniowego. Istotnie dłuższy pozorny okres półtrwania w porównaniu do postaci doustnej odzwierciedla eliminację z miejsca wstrzyknięcia do krążenia ogólnego. Pozorny CL/F wynosił 0,151 l/h.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego lub domięśniowych dawek wielokrotnych w zakresie od 100 mg do 800 mg, ekspozycja na kabotegrawir w osoczu zwiększała się proporcjonalnie do dawki lub nieco wolniej.

Polimorfizm

W metaanalizie badań z udziałem zdrowych ochotników i osób zakażonych HIV, u uczestników zakażonych HIV z genotypem UGT1A1 odpowiedzialnym za słaby metabolizm kabotegrawiru, zaobserwowano 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC, C_{max}, C_{tau} kabotegrawiru w stanie

stacjonarnym po podaniu wstrzyknięcia o długim działaniu, w porównaniu do osób z genotypami związanymi z prawidłowym metabolizmem za pośrednictwem UGT1A1. Różnice te nie są uznawane za istotne klinicznie. Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z polimorfizmem UGT1A1.

Szczególne grupy

Płeć

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu płci na ekspozycję na kabotegrawir. Ponadto w badaniu HPTN 083 nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w stężeniu kabotegrawiru w osoczu w zależności od płci, w tym u cisplciowych mężczyzn i transplciowych kobiet stosujących lub niestosujących hormonalną terapię płciową. Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od płci.

Rasa

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu rasy na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy.

Wskaźnik masy ciała (BMI)

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu BMI na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od BMI.

Młodzież

Populacyjne analizy farmakokinetyczne nie wykazały klinicznie istotnych różnic w ekspozycji między młodzieżą zakażoną HIV-1 a zakażonymi i niezakażonymi dorosłymi uczestnikami programu rozwojowego kabotegrawiru, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki u młodzieży o masie ciała ≥ 35 kg.

Tabela 10 Przewidywane parametry farmakokinetyczne po podaniu kabotegrawiru raz na dobę w postaci doustnej, dawki początkowej oraz kolejnych dawek podawanych raz na dwa miesiące w postaci wstrzyknięć domięśniowych u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat (≥ 35 kg)

Etap dawkowania	Schemat dawkowania	Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Doustne stosowanie wstępne ³ (opcjonalnie)	30 mg raz na dobę	193 (106, 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Dawka początkowa w postaci wstrzyknięcia ⁴	600 mg im. dawka początkowa	2 123 (881, 4 938)	11,2 (5,63; 21,5)	1,84 (0,64; 4,52)
Dawkowanie w postaci wstrzyknięcia raz na 2 miesiące ⁵	600 mg im. raz na dwa miesiące	4 871 (2 827, 8 232)	7,23 (3,76; 14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

¹ Wartości parametrów farmakokinetycznych (PK) na podstawie symulacji populacyjnych modeli PK w wirtualnej populacji nastolatków zakażonych HIV-1, o masie ciała 35-156 kg.

² tau oznacza przerwę między dawkami: 24 godziny dla podania doustnego; 1 miesiąc dla wstrzyknięcia dawki początkowej i 2 miesiące dla każdego wstrzyknięcia domięśniowego (im.) zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu, wykonywanego raz na 2 miesiące.

³ Wartości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym dla doustnego stosowania wstępnego.

⁴ Wartości C_{max} po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia odzwierciedlają przede wszystkim wartości uzyskane po podaniu doustnym, ponieważ dawkę początkową w postaci wstrzyknięcia podano tego samego dnia co ostatnią dawkę doustną; jednak wartości AUC_(0-tau) i C_{tau} odzwierciedlają dawkę początkową w postaci wstrzyknięcia.

⁵ Wartości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym.

Osoby w podeszłym wieku

Populacyjne analizy farmakokinetyczne kabotegrawiru wykazały brak istotnego klinicznie wpływu wieku na ekspozycję na kabotegrawir. Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania kabotegrawiru u osób w wieku >65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy osobami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i niedializowanymi) i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (niedializowanych). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u osób dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy osobami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę kabotegrawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutageneza

Kabotegrawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w badaniach *in vitro* u bakterii i w kulturach komórkowych ssaków oraz w teście mikrojądrowym *in vivo* u gryzoni. Kabotegrawir nie wykazywał działania rakotwórczego w badaniach długoterminowych u myszy i szczurów.

Działanie toksyczne na rozród

Nie zaobserwowano wpływu kabotegrawiru podawanego doustnie w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę (>20-krotność ekspozycji po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. *maximum recommended human dose, MHRD*), wynoszącej 30 mg na dobę w dawce doustnej) na płodność samców ani samic szczurów.

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na rozwój po podaniu kabotegrawiru ciężarnym królikom w doustnej dawce toksycznej dla matek 2000 mg/kg mc. na dobę (0,66-krotność ekspozycji u ludzi po doustnym podaniu MRHD) lub ciężarnym szczurom w dawce do 1000 mg/kg mc. na dobę (>30-krotność ekspozycji u ludzi po doustnym podaniu MRHD). U szczurów, po zastosowaniu dawek doustnych 1000 mg/kg mc. na dobę, zaobserwowano zmiany we wzroście płodu (zmniejszenie masy ciała). Badania u ciężarnych szczurów wykazały, że kabotegrawir przenika przez łożysko i można go wykryć w tkankach płodu.

W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, kabotegrawir w dawce doustnej 1000 mg/kg mc. na dobę (>30-krotność ekspozycji u ludzi po doustnym podaniu MRHD) w powtarzalny sposób powodował opóźnienie rozpoczęcia akcji porodowej, zwiększenie liczby poronień i śmiertelności noworodków. Zastosowanie mniejszej dawki kabotegrawiru 5 mg/kg mc. na dobę (około 10-krotność ekspozycji u ludzi po doustnym podaniu MRHD) nie było związane z opóźnieniem akcji porodowej i śmiertelnością noworodków. W badaniach u królików i szczurów nie zaobserwowano wpływu na przeżywalność płodów, gdy ciążę rozwiązywano poprzez cesarskie cięcie. Biorąc pod uwagę stosunek ekspozycji, znaczenie u ludzi jest nieznane.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wpływ długotrwałego, codziennego podawania dużych dawek kabotegrawiru oceniano w badaniach

toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u szczurów (26 tygodni) oraz u małp (39 tygodni). Nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z lekiem u szczurów i małp, którym doustnie podawano kabotegrawir w dawkach odpowiednio do 1000 mg/kg mc. na dobę lub 500 mg/kg mc. na dobę.

W trwających 14 dni i 28 dni badaniach toksyczności u małp zaobserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (utrata masy ciała, wymioty, luźne/wodniste stolce oraz umiarkowane i ciężkie odwodnienie), które były wynikiem miejscowego podania produktu leczniczego (podania doustnego) i nie wynikały z toksycznego wpływu ogólnoustrojowego.

W trwającym 3 miesiące badaniu u szczurów, po podawaniu kabotegrawiru raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia podskórnego (do 100 mg/kg mc. na dawkę); raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia domięśniowego (do 75 mg/kg mc. na dawkę) lub raz na tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego (100 mg/kg mc. na dawkę), nie zaobserwowano działań niepożądanych i nie zidentyfikowano nowych działań toksycznych na poszczególne organy (ekspozycje będące >49-krotnością ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MRHD wynoszącej 600 mg w postaci wstrzyknięcia domięśniowego).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Polisorbat 20 (E432)
Makrogol (E1521)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Okres ważności zawiesiny w strzykawce

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną w temperaturze 25°C przez 2 godziny.

Po pobraniu zawiesiny do strzykawki, produkt należy podać tak szybko, jak to możliwe, jednak może być przechowywany do 2 godzin. Jeśli czas 2 godzin został przekroczony, należy wyrzucić produkt leczniczy, strzykawkę i igłę. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, za przestrzeganie czasu przechowywania i zachowanie odpowiednich warunków przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Nie zamrażać.

Zawiesina w strzykawce

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C (patrz punkt 6.3).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania

Brązowa fiolka ze szkła typu I o pojemności 3 ml, z korkiem z gumy bromobutylovej i szarym aluminiowym kapslem z pomarańczowym plastikowym wieczkiem typu flip-cap.

Wielkości opakowań: 1 fiolka lub 25 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Mocno trzymać fiolkę i energicznie wstrząsać nią przez pełne 10 sekund. Odwrócić fiolkę i sprawdzić rozproszenie. Zawiesina powinna wyglądać jednolicie. Jeśli zawiesina nie jest jednorodna, należy ponownie wstrząsnąć fiolką. Obecność małych pęcherzyków powietrza jest normalnym zjawiskiem.

Pełna instrukcja dotycząca stosowania i przygotowywania do użycia produktu leczniczego Apretude do wstrzykiwań jest zamieszczona w ulotce dla pacjenta (patrz Instrukcja użycia).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apretude 30 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową kabotegrawiru w ilości odpowiadającej 30 mg kabotegrawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 155 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Białe, owalne tabletki powlekane (o wymiarach około 8,0 mm na 14,3 mm), z wytłoczonym napisem „SV CTV” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Apretude jest wskazany, w połączeniu z zastosowaniem środków zabezpieczających w czasie uprawiania seksu, w krótkotrwałej profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP) w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) drogą płciową u dorosłych i młodzieży z grup wysokiego ryzyka, o masie ciała co najmniej 35 kg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Tabletki Apretude mogą być przeznaczone do:

- doustnego stosowania wstępnego mającego na celu ocenę tolerancji produktu leczniczego Apretude przed podaniem kabotegrawiru do wstrzykiwań o długim działaniu.
- doustnej PrEP dla osób, które pominią zaplanowaną dawkę kabotegrawiru do wstrzykiwań.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Apretude powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w stosowaniu profilaktyki przedekspozycyjnej przeciwko zakażeniu HIV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania kabotegrawiru, u osoby planującej stosowanie PrEP należy wykonać test na HIV-1 (patrz punkt 4.3). Połączony test antygen/przeciwciała oraz test oparty na wykrywaniu RNA HIV powinny dać wyniki ujemne. Zaleca się, aby lekarze przepisujący produkt leczniczy przeprowadzili oba testy, nawet jeśli wynik testu wykrywającego RNA HIV będzie dostępny dopiero po rozpoczęciu podawania doustnego. Jeśli wdrożenie połączonej strategii obejmującej wykonanie obu testów nie jest możliwe, należy przeprowadzić testowanie zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Apretude, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni starannie wybrać osoby wyrażające zgodę na przewidziany schemat dawkowania i pouczyć je o znaczeniu przestrzegania przyjętego harmonogramu wizyt związanych z podaniem leku w zmniejszeniu ryzyka zakażenia HIV-1.

Pracownik ochrony zdrowia może wraz z osobą planującą stosowanie PrEP podjąć decyzję o zastosowaniu kabotegrawiru w postaci tabletek jako doustnego stosowania wstępnego przed rozpoczęciem podawania produktu Apretude w postaci wstrzyknień, w celu oceny tolerancji kabotegrawiru (patrz tabela 1) lub też rozpocząć u tej osoby bezpośrednie zastosowanie produktu Apretude do wstrzykiwań (patrz Charakterystyka produktu leczniczego Apretude w postaci wstrzyknień).

Dawkowanie

Doustne stosowanie wstępne

W przypadku wdrożenia doustnego stosowania wstępnego, należy stosować produkt Apretude w postaci tabletek przez około miesiąc (co najmniej 28 dni) w celu oceny tolerancji kabotegrawiru (patrz punkt 4.4). Należy stosować jedną tabletkę produktu Apretude 30 mg raz na dobę, przyjmowaną z jedzeniem lub bez jedzenia.

Tabela 1 Zalecane dawkowanie

	Doustne stosowanie wstępne
Produkt leczniczy	Przez miesiąc 1.
Apretude	30 mg raz na dobę

Dawkowanie doustne w razie pominięcia dawki kabotegrawiru do wstrzykiwań

Jeśli opóźnienie terminu wyznaczonej wizyty związanej z podaniem wstrzyknięcia wyniesie więcej niż 7 dni, można zastosować tabletki Apretude 30 mg raz na dobę, w celu zastąpienia jednej wizyty związanej z podaniem produktu leczniczego w postaci wstrzyknięcia. Pierwszą dawkę terapii doustnej należy przyjąć po około dwóch miesiącach (+/- 7 dni) od ostatniego wstrzyknięcia kabotegrawiru. Zaleca się, aby stosowanie doustnej profilaktyki przedekspozycyjnej trwającej dłużej niż dwa miesiące przeprowadzać z zastosowaniem alternatywnego schematu PrEP.

Do przyjmowania wstrzyknień należy powrócić w ostatnim dniu doustnego stosowania wstępnego lub w ciągu 3 dni po tym dniu (patrz ChPL dla produktu Apretude w postaci wstrzyknień).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki produktu Apretude w postaci tabletek, należy możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, pod warunkiem, że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki nie przypada w ciągu 12 godzin. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w ciągu 12 godzin, wówczas taka osoba nie powinna przyjmować pominiętej dawki i powinna po prostu powrócić do normalnego schematu dawkowania.

Wymioty

Jeśli u osoby stosującej PrEP wystąpią wymioty w ciągu 4 godzin od przyjęciu produktu Apretude w postaci tabletek, powinna ona przyjąć następną tabletkę produktu Apretude. Jeśli wymioty wystąpią po upływie 4 godzin od przyjęcia produktu Apretude, nie ma konieczności przyjmowania kolejnej tabletki produktu Apretude do czasu zastosowania następnej zaplanowanej dawki.

Specjalne grupy

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku. Dane dotyczące stosowania kabotegrawiru u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha [patrz punkt 5.2]). U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby kabotegrawir należy stosować z ostrożnością.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i niedializowanych [patrz punkt 5.2]). Zastosowanie kabotegrawiru nie było badane u osób ze schyłkową niewydolnością nerek otrzymujących leczenie nerkozastępcze.

Kabotegrawir wiąże się z białkami w ponad 99%, dlatego nie oczekuje się, aby dializa zmieniała ekspozycję na kabotegrawir.

U osób otrzymujących leczenie nerkozastępcze, kabotegrawir należy stosować z ostrożnością.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabotegrawiru u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Osoby z nieznanym lub dodatnim statusem zakażenia HIV-1 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną, ryfapentyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną lub fenobarbitalem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólna strategia zapobiegania zakażeniom HIV-1

Produkt Apretude może nie zawsze skutecznie zapobiegać zakażeniu HIV-1 (patrz punkt 5.1). Stężenia kabotegrawiru związane ze znaczącą aktywnością przeciwwirusową (> 4x stężenie hamujące skorygowane względem stężenia białka, ang. *Protein Adjusted-Inhibitory Concentration*, PA-IC90, patrz punkt 5.2) są osiąganymi i utrzymywane w ciągu godzin po rozpoczęciu doustnego stosowania wstępnego. Dokładny czas od rozpoczęcia stosowania produktu Apretude jako PrEP w celu zapobiegnięcia zakażeniu HIV-1 do momentu uzyskania maksymalnej ochrony przed zakażeniem HIV-1 jest nieznanymi.

Produkt Apretude należy stosować jako PrEP w ramach ogólnej strategii zapobiegania zakażeniom HIV-1, włączając w to stosowanie innych środków zapobiegania zakażeniu HIV-1 (np. znajomość statusu zakażenia HIV-1, regularne badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, stosowanie prezerwatyw).

Produkt Apretude należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób, u których potwierdzono, że nie są zakażone HIV (patrz punkt 4.3). U osób przyjmujących produkt Apretude, regularnie i często należy potwierdzać czy nie są one zakażone HIV. Połączony test antygen/przeciwciała oraz test oparty na wykrywaniu RNA HIV powinny dać wyniki ujemne. Zaleca się, aby lekarze przepisujący produkt leczniczy przeprowadzili oba testy, nawet jeśli wynik testu

wykrywającego RNA HIV będzie dostępny dopiero po rozpoczęciu podawania doustnego. Jeśli wdrożenie połączonej strategii obejmującej wykonanie obu testów nie jest możliwe, należy przeprowadzić testowanie zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi.

Jeśli występują objawy kliniczne wskazujące na ostrą infekcję wirusową i podejrzewa się niedawną (< 1 miesiąca) ekspozycję na HIV-1, status zakażenia HIV-1 należy ponownie potwierdzić.

Potencjalne ryzyko wytworzenia oporności

Istnieje potencjalne ryzyko wytworzenia oporności na kabotegrawir, jeśli osoba korzystająca z PrEP zakazi się HIV-1 przed lub w trakcie przyjmowania produktu Apretude lub po jego odstawieniu. Aby zminimalizować to ryzyko, niezbędne jest regularne i częste potwierdzanie ujemnego statusu w kierunku zakażenia HIV-1. Połączony test antygen/przeciwciała oraz test oparty na wykrywaniu RNA HIV powinny dać wyniki ujemne. Zaleca się, aby lekarze przepisujący produkt leczniczy przeprowadzili oba testy, nawet jeśli wynik testu wykrywającego RNA HIV będzie dostępny dopiero po rozpoczęciu podawania doustnego. Jeśli wdrożenie połączonej strategii obejmującej wykonanie obu testów nie jest możliwe, należy przeprowadzić testowanie zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi, tak długo jak przyjmowany jest produkt Apretude. Osoby, u których zdiagnozowano zakażenie HIV-1, powinny natychmiast rozpocząć stosowanie terapii przeciwwirusowej (ang. *anti-retroviral therapy, ART*).

Sam produkt Apretude nie stanowi kompletnej terapii przeciwwirusowej wobec HIV-1 i u niektórych osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1, które przyjmowały tylko produkt Apretude, pojawiły się mutacje oporności przeciwko HIV-1.

Po odstawieniu produktu Apretude, u osób, które nadal są narażone na zakażenie HIV, należy rozważyć zastosowanie innych rodzajów PrEP i rozpocząć ich stosowanie w ciągu 2 miesięcy od przyjęcia ostatniego wstrzyknięcia kabotegrawiru.

Znaczenie przestrzegania zalecanego dawkowania

Osobom stosującym PrEP należy regularnie przypominać, aby ściśle przestrzegały zalecanego dawkowania w ramach doustnego stosowania wstępnego w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 i zmniejszenia potencjalnego ryzyka wytworzenia oporności.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs)

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczną nekrolizę naskórka (TEN), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, zgłaszano bardzo rzadko w związku z podawaniem kabotegrawiru.

W momencie przepisywania produktu leczniczego pacjentowi powinni zostać poinformowani o oznakach i objawach oraz być ściśle monitorowani pod kątem reakcji skórnych. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, kabotegrawir należy natychmiast odstawić i rozważyć alternatywną formę PrEP (w stosownych przypadkach). Jeśli u pacjenta rozwinęła się poważna reakcja skórna, taka jak SJS lub TEN, w wyniku stosowania kabotegrawiru, nie wolno nigdy wznawiać u niego leczenia kabotegrawirem.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po zastosowaniu inhibitorów integrazy, w tym po zastosowaniu kabotegrawiru. Reakcje te charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnymi i niekiedy zaburzeniami czynności narządów, w tym uszkodzeniem wątroby. Produkt Apretude i inne podejrzewane produkty lecznicze należy niezwłocznie odstawić, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości (między innymi wysypka o ciężkim przebiegu lub wysypka, której towarzyszy gorączka, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, ból mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia lub obrzęk

naczynioruchowy). Należy kontrolować stan kliniczny takiej osoby, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Toksyczny wpływ na wątrobę

U ograniczonej liczby osób przyjmujących kabotegrawir z rozpoznaną wcześniej lub nie rozpoznaną chorobą wątroby, zgłaszano wystąpienie toksycznego wpływu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych wdrażano doustne stosowanie wstępne kabotegrawiru w celu ułatwienia identyfikacji osób mogących być w grupie ryzyka toksycznego wpływu na wątrobę.

Zaleca się obserwację kliniczną i badania laboratoryjne, a w razie podejrzenia toksycznego wpływu na wątrobę, produkt Apretude w postaci tabletek należy odstawić i zastosować leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Młodzież

Podczas stosowania kabotegrawiru zgłaszano przypadki wystąpienia myśli samobójczych i prób samobójczych, zwłaszcza u osób z chorobami psychicznymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8). Chociaż badania kliniczne nie wykazały zwiększonej częstości występowania chorób psychicznych u młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi, to biorąc pod uwagę podatność tej grupy, przed przepisaniem produktu osobom nastoletnim i okresowo podczas przyjmowania przez nie produktu Apretude, należy umożliwić im konsultację psychologiczną i należy postępować zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Apretude w postaci tabletek jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi zmniejszać ekspozycję na niego (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, aby leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające kationy wielowartościowe przyjmować co najmniej 2 godziny przed zastosowaniem lub 4 godziny po zastosowaniu produktu Apretude w postaci tabletek (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u osób z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę kabotegrawiru

Kabotegrawir jest metabolizowany głównie przez urydynodifosforo-glukuronozylotransferazy (UGT) 1A1 i w mniejszym stopniu przez UGT1A9. Można się spodziewać, że produkty lecznicze będące silnymi induktorami aktywności UGT1A1 lub UGT1A9 będą zmniejszać stężenie kabotegrawiru w osoczu, prowadząc do braku skuteczności (patrz punkt 4.3 i Tabela 2 poniżej). U osób wolno metabolizujących z udziałem UGT1A1, wykazujących maksymalne kliniczne hamowanie UGT1A1, średnie wartości AUC, C_{max} i C_{tau} kabotegrawiru podawanego doustnie zwiększyły się maksymalnie 1,5-krotnie (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się dostosowania dawki produktu Apretude w obecności inhibitorów UGT1A1.

Kabotegrawir jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein, BCRP*), jednak ze względu na jego dużą przenikalność przez błony komórkowe, nie są spodziewane zmiany wchłaniania w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami zarówno

P-gp, jak i BCRP.

Wpływ kabotegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W warunkach *in vivo* kabotegrawir nie miał wpływu na midazolam, substancję testową dla cytochromu P450 (CYP) 3A4. W warunkach *in vitro* kabotegrawir nie indukował aktywności CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4.

W warunkach *in vitro* kabotegrawir hamował białka transportujące aniony organiczne (ang. *organic anion transporters*, OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) i OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Kabotegrawir może zwiększać AUC substratów OAT1/3 do około 80% i z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami OAT1/3 (np. metotreksatem).

Na podstawie profilu interakcji określonego w badaniach *in vitro* i klinicznych, nie oczekuje się, aby kabotegrawir zmieniał stężenia innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, w tym inhibitorów proteazy, nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, inhibitorów integrazy, inhibitorów wejścia i ibalizumabu.

Dane dotyczące interakcji pomiędzy lekami przedstawione w tabeli 2 uzyskano z badań z zastosowaniem kabotegrawiru w postaci doustnej (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „ C_{max} ”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „ C_t ”).

Tabela 2 Interakcje pomiędzy lekami

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Przeciwwirusowe produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażenia HIV-1</i>		
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Etrawiryna	Kabotegrawir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etrawiryna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Apetude.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Rylpiwiryna	Kabotegrawir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rylpiwiryna ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rylpiwiryna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu i odwrotnie. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Apetude ani rylpiwiryny, w przypadku jednoczesnego stosowania.
<i>Leki przeciwpadaczkowe</i>		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenytoina Fenobarbital	Kabotegrawir ↓	Leki indukujące metabolizm mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy (np. magnez, glin lub wapń)	Kabotegrawir ↓	Jednoczesne stosowanie z lekami zobojętniającym sok żołądkowy może zmniejszać wchłanianie kabotegrawiru w postaci doustnej, jednak nie było to badane. Zaleca się, aby leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające kationy wielowartościowe przyjmować co najmniej 2 godziny przed zastosowaniem lub 4 godziny po zastosowaniu produktu Apetude w postaci tabletek (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwprątkowe</i>		
Ryfampicyna	Kabotegrawir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Ryfampicyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania produktu Apetude podczas stosowania w skojarzeniu z ryfampicyną. Jednoczesne stosowanie produktu Apetude i ryfampicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfapentyna	Kabotegrawir ↓	Ryfapentyna może powodować istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna	Kabotegrawir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Ryfabutyna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu. Dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		

Etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Kabotegawir nie powodował istotnych zmian stężeń etynyloestradiolu i lewonorgestrelu w osoczu, które miały znaczenie kliniczne. Nie ma konieczności dostosowania dawki doustnych środków antykoncepcyjnych podczas jednoczesnego stosowania z produktem Apretude w postaci tabletek.
----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli kobieta planuje ciążę, należy omówić z nią korzyści i ryzyka związane z rozpoczęciem oraz kontynuacją stosowania PrEP z zastosowaniem produktu Apretude.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania kabotegrawiru u kobiet w ciąży. Wpływ kabotegrawiru na ciążę u ludzi jest nieznany.

Kabotegrawir nie wykazywał działania teratogennego podczas badań u ciężarnych samic szczurów i królików, jednak ekspozycje większe od dawek terapeutycznych wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję u zwierząt (patrz punkt 5.3). Nie jest znany wpływ na ciążę.

Nie zaleca się stosowania produktu Apretude w postaci tabletek w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Na podstawie danych uzyskanych u zwierząt oczekuje się, że kabotegrawir będzie przenikał do mleka ludzkiego, chociaż nie zostało to potwierdzone u ludzi.

Zaleca się, aby kobiety karmiły piersią tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla niemowlęcia.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kabotegrawiru na płodność mężczyzn i kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na wpływ kabotegrawiru na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować osoby korzystające z PrEP o tym, że podczas stosowania produktu Apretude w postaci tabletek zgłaszano występowanie zawrotów głowy, senności i zmęczenia. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn, należy brać pod uwagę stan kliniczny danej osoby oraz profil działań niepożądanych produktu Apretude w postaci tabletek.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badania klinicznego HPTN 083 były: ból głowy (17%) i biegunka (14%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badania klinicznego HPTN 084 były: ból głowy (23%) i zwiększona aktywność aminotransferaz (19%).

Zgłaszano występowanie SCARs, SJS i TEN w związku z podaniem kabotegrawiru (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane kabotegrawiru były zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych III fazy, HPTN 083 i HPTN 084, oraz danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W badaniu HPTN 083 mediana czasu stosowania produktu w ramach badania objętego ślepą próbą wynosiła 65

tygodni i 2 dni (od 1. dnia do 156 tygodni i 1. dnia), przy całkowitej ekspozycji na kabotegrawir wynoszącej 3231 osobołat. W badaniu HPTN 084 mediana czasu stosowania produktu w ramach badania objętego ślepą próbą wynosiła 64 tygodnie i 1 dzień (od 1. dnia do 153 tygodni i 1. dnia), przy całkowitej ekspozycji na kabotegrawir wynoszącej 2009 osobołat.

Działania niepożądane zidentyfikowane w związku ze stosowaniem kabotegrawiru, u dorosłych i młodzieży są wymienione w tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3 Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Kategoria częstości	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość*
Zaburzenia psychiczne	Często	Niezwykłe sny Bezsennaść Depresja Lęk
	Niezbyt często	Próba samobójcza; Myśli samobójcze (szczególnie u osób z chorobą psychiczną w wywiadzie)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Senność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Nudności Ból brzucha ¹ Wzdęcia Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Toksyczny wpływ na wątrobę
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka ²
	Niezbyt często	Pokrzywka* Obrzęk naczynioruchowy*
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczna nekroliza naskórka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka ³
	Często	Zmęczenie Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

¹ Określenie „ból brzucha” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: ból w nadbrzuszu, ból brzucha.

² Określenie „wysypka” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka odropodobna, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem.

³ Określenie „gorączka” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: gorączka, uczucie gorąca.

* Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie masy ciała

W trakcie badania klinicznego HPTN 083, w punktach czasowych wyznaczonych w tygodniach 41 i 97, u osób które przyjmowały kabotegrawir mediana zwiększenia masy ciała wyniosła odpowiednio 1,2 kg (przedział międzykwartylowy [IQR] -1,0, 3,5; n=1 623) i 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9 n=601), w porównaniu do wartości początkowej; u osób z grupy otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu (TDF)/emtrycytabinę (FTC), mediana zwiększenia masy ciała wyniosła odpowiednio 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4; n=1 611) i 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0; n=598) w porównaniu do wartości początkowej.

W trakcie badania klinicznego HPTN 084, w punktach czasowych wyznaczonych w tygodniach 41 i 97, u osób które przyjmowały kabotegrawir mediana zwiększenia masy ciała wyniosła odpowiednio 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1 151) i 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0; n=216), w porównaniu do wartości początkowej; u osób z grupy otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu (TDF)/emtrycytabinę (FTC), mediana zwiększenia masy ciała wyniosła odpowiednio 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0; n=1 131) i 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0; n=218) w porównaniu do wartości początkowej.

Zmiany w wynikach badań diagnostycznych

W trakcie badań klinicznych HPTN 083 i HPTN 084 obserwowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (AlAT i AspAT) u podobnego odsetka uczestników z grup otrzymujących kabotegrawir i TDF/FTC, a maksymalne zwiększenie aktywności po rozpoczęciu podawania produktów leczniczych było głównie stopnia 1. i 2. W badaniu HPTN 083, w grupie osób otrzymujących kabotegrawir w porównaniu z grupą otrzymującą TDF/FTC, liczba uczestników u których wystąpiły maksymalne wartości AlAT stopnia 3. lub 4. po rozpoczęciu podawania produktów leczniczych, wynosiła odpowiednio 40 (2%) i 44 (2%), a AspAT 3. lub 4. stopnia, odpowiednio 68 (3%) i 79 (3%). W badaniu HPTN 084, w grupie osób otrzymujących kabotegrawir w porównaniu z grupą otrzymującą TDF/FTC, liczba uczestniczek u których wystąpiły maksymalne wartości AlAT stopnia 3. lub 4. po rozpoczęciu podawania produktów leczniczych, wynosiła odpowiednio 12 (< 1%) i 18 (1%), a AspAT 3. lub 4. stopnia, odpowiednio 15 (< 1%) i 14 (< 1%). U kilkorga uczestników zarówno z grupy otrzymującej kabotegrawir, jak i TDF/FTC, wystąpiły działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności AspAT lub AlAT, które spowodowały przerwanie stosowania badanego produktu. W badaniu HPTN 083, w grupie osób otrzymujących kabotegrawir w porównaniu do grupy osób otrzymujących TDF/FTC, liczba uczestników którzy przerwali przyjmowanie produktów leczniczych z powodu zwiększonej aktywności AlAT wynosiła odpowiednio: 29 (1%) w porównaniu do 31 (1%) oraz z powodu zwiększonej aktywności AspAT odpowiednio: 7 (< 1%) w porównaniu do 8 (< 1%). W badaniu HPTN 084, w grupie osób otrzymujących kabotegrawir w porównaniu do grupy osób otrzymujących TDF/FTC, liczba uczestniczek które przerwały przyjmowanie produktów leczniczych z powodu zwiększonej aktywności AlAT wynosiła odpowiednio: 12 (< 1%) w porównaniu do 15 (< 1%) i żadna z uczestniczek nie przerwała przyjmowania produktów leczniczych z powodu zwiększonej aktywności AspAT.

Młodzież

Na podstawie danych z dwóch otwartych, wielośrodkowych badań klinicznych z udziałem 64 niezakażonych HIV nastolatków z grupy ryzyka (w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała \geq 35 kg w momencie włączenia do badania) otrzymujących kabotegrawir, nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa u młodzieży w porównaniu z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych otrzymujących kabotegrawir w ramach PrEP przeciwko zakażeniu HIV-1

w badaniach HPTN 083 i HPTN 084.

Na podstawie danych z analizy przeprowadzonej w tygodniu 16. badania MOCHA z udziałem 23 zakażonych HIV nastolatków (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała 35 kg lub więcej), otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (ang. *combination antiretroviral therapy, CART*) w ramach podstawowej terapii, nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa u młodzieży podczas zastosowania kabotegrawiru w postaci doustnej, a następnie kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć (n=8), w porównaniu z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla kabotegrawiru u dorosłych (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Apretude. W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, jeśli to konieczne.

Wiadomo, że kabotegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza; z tego względu jest mało prawdopodobne, aby dializa okazała się pomocna w usuwaniu produktu leczniczego z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwvirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ04

Mechanizm działania

Kabotegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu nici retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) podczas jej integracji, co ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji HIV.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwvirusowe w hodowli komórkowej

Kabotegrawir wykazywał działanie przeciwvirusowe w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 typu dzikiego ze średnią wartością stężenia kabotegrawiru konieczną do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50 procent (EC_{50}) wynoszącą 0,22 nM w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC), 0,74 nM w komórkach 293T i 0,57 nM w komórkach MT-4. Kabotegrawir wykazywał działanie przeciwvirusowe w hodowli komórkowej w stosunku do panelu 24 klinicznych izolatów HIV-1 (po trzy każdego podtypu A, B, C, D, E, F i G z grupy M oraz 3 z grupy O) z wartościami EC_{50} w zakresie od 0,02 nM do 1,06 nM dla HIV-1. Wartości EC_{50} kabotegrawiru działającego przeciwko trzem klinicznym izolatom HIV-2 mieściły się w zakresie od 0,10 nM do 0,14 nM.

Działanie przeciwvirusowe w skojarzeniu z innymi przeciwvirusowymi produktami leczniczymi

Żaden z leków z inherentnym działaniem przeciw HIV nie wykazywał antagonizmu do przeciwvirusowego działania kabotegrawiru (ocenę w warunkach *in vitro* przeprowadzono w skojarzeniu z rylpiwiryną, lamiwudyną, tenofowirem i emtrycytabiną).

Oporność in vitro

Izolacja z dzikiego typu HIV-1 i działanie przeciwko szczepom opornym: podczas trwającego 112 dni pasażowania szczepu IIB nie zaobserwowano wirusów wymagających > 10-krotnego zwiększenia EC₅₀ kabotegrawiru. Następujące mutacje integrazy (IN) wystąpiły po pasażowaniu typu dzikiego HIV-1 (z polimorfizmem T124A) w obecności kabotegrawiru: Q146L (krotność zmiany [ang. *fold change*, FC] w zakresie 1,3-4,6), S153Y (FC w zakresie 2,8-8,4) i I162M (FC = 2,8). Wykrycie szczepu z polimorfizmem T124A polega na wyodrębnieniu występującej wcześniej w mniejszości odmiany nie różniącej się wrażliwością na kabotegrawir. Podczas pasażowania szczepu HIV-1 typu dzikiego NL-432 w obecności 6,4 nM kabotegrawiru, do dnia 56. nie wyselekcjonowano szczepów z substytucjami aminokwasów w regionie kodującym integrazę.

Pośród mutantów wielokrotnych, największą FC zaobserwowano u szczepów z mutacją Q148K lub Q148R. Obecność mutacji E138K/Q148H powodowała 0,92-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir, ale już E138K/Q148R powodowała 12-krotne zmniejszenie wrażliwości, a E138K/Q148K powodowała 81-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Obecność mutacji G140C/Q148R i G140S/Q148R powodowała odpowiednio 22-krotne i 12-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Podczas gdy obecność mutacji N155H nie była związana ze zmianą wrażliwości na kabotegrawir, to już mutacja N155H/Q148R powodowała 61-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Inne mutanty wielokrotne, które powodowały FC pomiędzy 5 a 10 to: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) i E92Q/N155H (FC=5,3).

Oporność in vivo

HPTN 083

Na podstawie pierwotnej analizy badania HPTN 083, 13 przypadków zakażenia wystąpiło w grupie osób otrzymujących kabotegrawir i 39 przypadków zakażenia wystąpiło w grupie osób otrzymujących fumaran dizoproksylu tenofowiru (TDF)/emtrycytabinę (FTC). W grupie osób otrzymujących kabotegrawir wystąpiło 5 przypadków zakażenia podczas przyjmowania kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć w ramach PrEP, z czego 4 uczestników otrzymało wstrzyknięcia na czas, a 1 uczestnik otrzymał jedno wstrzyknięcie poza ustalonym harmonogramem wstrzyknięć. Pięć przypadków zakażenia wystąpiło \geq 6 miesięcy po ostatniej dawce kabotegrawiru przyjmowanego w ramach PrEP. Podczas doustnego stosowania wstępnego wystąpiły trzy przypadki infekcji.

Podczas pierwszej wizyty, gdy wiremia HIV wynosiła > 500 kopii/ml, przeprowadzono próbę ustalenia genotypu i fenotypu HIV. Spośród 13 przypadków zakażenia w grupie osób otrzymujących kabotegrawir, u 4 uczestników występowały mutacje związane z opornością na inhibitory transferu nici integrazy (ang. *Integrase Strand Transfer Inhibitor*, INSTI). W grupie osób otrzymujących TDF/FTC, 4 uczestników z opornością na nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (w tym 3 z opornością wieloklasową) obejmowało 3 uczestników z mutacją M184V/I oraz jednego uczestnika z mutacją K65R.

Żaden z 5 uczestników zakażonych po dłuższej przerwie w przyjmowaniu kabotegrawiru nie miał mutacji związanych z opornością na INSTI. W przypadku jednego z 5 uczestników, z zaledwie 770 kopiami/ml RNA HIV-1, nie można było określić ani genotypu, ani fenotypu. W przypadku jednego z pozostałych 4 uczestników, nie można było określić fenotypu integrazy. Pozostałych 3 uczestników zachowało wrażliwość na wszystkie INSTI.

Trzech uczestników zakażyło się podczas doustnego stosowania wstępnego, przed otrzymaniem kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć. Jeden uczestnik z niewykrywalnymi poziomami kabotegrawiru w osoczu nie miał mutacji związanych z opornością na INSTI i był wrażliwy na wszystkie INSTI. Dwóch uczestników z wykrywalnymi stężeniami kabotegrawiru w osoczu miało mutacje oporności na INSTI. Pierwszy z nich miał mutacje oporności na INSTI: E138E/K, G140G/S, Q148R i E157Q. Nie można było określić fenotypu integrazy. Drugi uczestnik miał mutacje oporności na INSTI: E138A i Q148R. Wirus ten był oporny na kabotegrawir (krotność zmiany = 5,92), ale wrażliwy na dolutegrawir (krotność zmiany = 1,69).

Pięciu uczestników zakażyło się HIV-1 mimo terminowych wstrzyknięć kabotegrawiru u 4 z nich, a u jednego uczestnika jedno wstrzyknięcie było wykonane poza ustalonym harmonogramem

podawania wstrzyknięć. Dwóch uczestników miało wiramię zbyt niską, aby poddać te przypadki analizie. Trzeci uczestnik nie miał mutacji związanych z opornością na INSTI podczas pierwszej wizyty z wiramię (tydzień 17), ale po 112 i 117 dniach miał mutację R263K. Chociaż fenotypu nie można było określić po 112 dniach, na podstawie fenotypu określonego w dniu 117 wykazano, że wirus ten jest wrażliwy zarówno na kabotegrawir (krotność zmiany = 2,32), jak i na dolutegrawir (krotność zmiany = 2,29). Czwarty uczestnik miał mutacje oporności na INSTI: G140A i Q148R. Na podstawie fenotypu wykazano oporność wirusa na kabotegrawir (krotność zmiany = 13), ale wrażliwość na dolutegrawir (krotność zmiany = 2,09). Piąty uczestnik nie miał mutacji oporności na INSTI.

Oprócz 13 przypadków infekcji, jeden kolejny uczestnik był zakażony HIV-1 podczas włączania do badania i nie miał w tym czasie mutacji oporności na INSTI, jednak 60 dni później wykryto u niego mutacje oporności na INSTI: E138K i Q148K. Nie można było określić fenotypu.

Po pierwotnej analizie przeprowadzono rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne, aby lepiej określić czas zakażenia HIV. W rezultacie stwierdzono, że jeden z 13 przypadków infekcji u uczestnika otrzymującego na czas kabotegrawir w postaci wstrzyknięć był infekcją uprzednią.

HPTN 084

Na podstawie pierwotnej analizy badania HPTN 084, 4 przypadki zakażenia wystąpiły w grupie osób otrzymujących kabotegrawir i 36 przypadków zakażenia wystąpiło w grupie osób otrzymujących TDF/FTC.

W grupie osób otrzymujących kabotegrawir wystąpiły 2 przypadki zakażenia podczas otrzymywania wstrzyknięć; jedna uczestniczka otrzymała 3 opóźnione wstrzyknięcia kabotegrawiru i obie uczestniczki nie przestrzegały zaleceń dotyczących doustnego przyjmowania kabotegrawiru.

Dwa przypadki zakażenia wystąpiły po podaniu ostatniej dawki kabotegrawiru w postaci doustnej; obie uczestniczki nie przestrzegały zaleceń dotyczących doustnego przyjmowania kabotegrawiru. W przypadku jednej z uczestniczek, pierwsza wizyta z wynikiem pozytywnym HIV miała miejsce około 11 tygodni po włączeniu do badania, a w przypadku drugiej – 57 tygodni po włączeniu do badania.

Próbę określenia genotypu HIV podjęto podczas pierwszej wizyty z wiramię HIV > 500 kopii/ml. Wyniki genotypowania HIV były dostępne dla 3 z 4 uczestniczek z grupy osób otrzymujących kabotegrawir. Nie wykryto żadnych głównych mutacji związanych z opornością na INSTI.

Wyniki genotypowania HIV były dostępne dla 33 z 36 przypadków zakażenia w grupie osób otrzymujących TDF/FTC. Jedna uczestniczka wykazała główną mutację NRTI (M184V); uczestniczka ta wykazywała również oporność na nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI*), w związku z mutacją K103N. Dziewięć innych uczestniczek wykazywało oporność na NNRTI (7 wykazało mutację K103N, wyłącznie bądź w połączeniu z mutacją E138A lub P225H; 1 wykazała wyłącznie mutację K101E; 1 wykazała wyłącznie mutację E138K).

Po pierwotnej analizie przeprowadzono rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne, aby lepiej określić czas zakażenia HIV-1. W rezultacie stwierdzono, że 1 z 4 przypadków zakażenia HIV-1 u uczestników otrzymujących kabotegrawir był infekcją uprzednią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność stosowania kabotegrawiru jako PrEP była oceniana w dwóch randomizowanych (1:1), podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych kontrolowanych badaniach, prowadzonych metodą dwóch grup równoległych. Skuteczność kabotegrawiru porównywano z fumaranem dizoproksylu tenofowiru (TDF)/emtrycytabiną (FTC) w postaci doustnej, przyjmowanymi raz na dobę.

Uczestnicy losowo przydzieleni do grupy osób otrzymujących kabotegrawir rozpoczęli doustne stosowanie wstępne od jednej tabletki 30 mg kabotegrawiru i dawki placebo raz na dobę przez okres do 5 tygodni, a następnie otrzymywali kabotegrawir we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) (pojedyncze wstrzyknięcie dawki 600 mg w miesiącu 1, 2 i następnie co 2 miesiące) oraz dobową dawkę placebo w postaci tabletki. Uczestnicy losowo przydzieleni do grupy otrzymującej TDF/FTC, otrzymywali w postaci doustnej TDF 300 mg/FTC 200 mg i placebo przez okres do 5 tygodni, a następnie w postaci doustnej TDF 300 mg/FTC 200 mg na dobę oraz placebo w postaci wstrzyknięcia domięśniowego (im.) (3 ml, 20% lipidowa emulsja do wstrzykiwań w miesiącu 1, 2 i następnie co 2 miesiące).

HPTN 083

W badaniu równoważności (ang. *non-inferiority*) HPTN 083, 4 566 cisplciowych mężczyzn i transplciowych kobiet uprawiających seks z mężczyznami zostało losowo przydzielonych do dwóch grup w stosunku 1:1 i do tygodnia 153 otrzymywało albo kabotegrawir (n=2 281), albo TDF/FTC (n=2 285) w ramach badania zaślepionego.

Na początku badania mediana wieku uczestników wynosiła 26 lat, 12% stanowiły kobiety transplciowe, 72% było rasy innej niż biała, 67% miało < 30 lat, a <1% było w wieku powyżej 60 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek przypadków zakażenia HIV wśród uczestników przydzielonych losowo do grupy osób otrzymujących kabotegrawir w postaci doustnej i w postaci wstrzyknięć w porównaniu do grupy osób otrzymujących TDF/FTC w postaci doustnej (skorygowany o przypadki wczesnego przerwania przyjmowania produktów leczniczych). Analiza pierwotna wykazała przewagę kabotegrawiru w porównaniu z TDF/FTC wskazując na 66% spadek ryzyka zakażenia HIV, współczynnik ryzyka (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62); dalsze badania wykazały, że jedna z infekcji, która wystąpiła podczas przyjmowania kabotegrawiru, była infekcją uprzednią, co wskazuje łącznie na 69% spadek ryzyka infekcji w porównaniu do TDF/FTC (patrz tabela 4).

Tabela 4 Pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności: Porównanie częstości występowania zakażeń HIV podczas fazy randomizacji w badaniu HPTN 083 (mITT, rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne)

	Kabotegrawir (N=2 278)	TDF/FTC (N=2 281)	Wartość wskaźnika p dla przewagi
Osobolata	3 211	3 193	
Przypadki zakażenia HIV-1 (wskaźnik zachorowalności na 100 osobolat)	12¹ (0,37)	39 (1,22)	
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,31 (0,16, 0,58)		p=0,0003

¹ Po pierwotnej analizie przeprowadzono rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne, aby lepiej określić czas zakażenia HIV. W rezultacie stwierdzono, że jeden z 13 przypadków infekcji w grupie osób otrzymujących kabotegrawir był infekcją uprzednią. Pierwotny współczynnik ryzyka (95% CI) z analizy pierwotnej wynosi 0,34 (0,18; 0,62).

Wyniki analiz wszystkich podgrup były zgodne z ogólnym efektem ochronnym, z niższą częstością występowania zakażeń HIV-1 obserwowaną u uczestników losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kabotegrawir w porównaniu z uczestnikami przydzielonymi losowo do grupy otrzymującej TDF/FTC (patrz Tabela 5).

Tabela 5 Wskaźnik przypadków wystąpienia zakażenia HIV-1 według podgrup w badaniu HPTN 083 (mITT, rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne)

Podgrupa	Kabotegrawir zapadalność na 100 osobolat	Kabotegrawir osobolata	TDF/FTC zapadalność na 100 osobolat	TDF/FTC osobolata	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Wiek					

< 30 lat	0,47	2110	1,66	1 987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 lat	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08; 1,84)
Płeć					
MSM	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rasa (Stany Zjednoczone)					
Czarna	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Inna niż czarna	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Region					
Stany Zjednoczone	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07; 0,60)
Ameryka Łacińska	0,49	1 021	1,09	1 011	0,47 (0,17; 1,35)
Azja	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afryka	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cispłciowi mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami

TGW = transpłciowe kobiety uprawiające seks z mężczyznami

HPTN 084

W badaniu dotyczącym przewagi (ang. *superiority*) HPTN 084, 3 224 cispłciowych kobiet zostało losowo przydzielonych do dwóch grup w stosunku 1:1 i do tygodnia 153 otrzymywało albo kabotegrawir (n=1 614), albo TDF/FTC (n=1 610) w ramach badania zaślepionego.

Na początku badania mediana wieku uczestników wynosiła 25 lat, > 99% było rasy innej niż biała, > 99% było cispłciowymi kobietami i 49% miało < 25 lat, z maksymalnym wiekiem 45 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek przypadków zakażenia HIV wśród uczestniczek przydzielonych losowo do grupy osób otrzymujących kabotegrawir w postaci doustnej i w postaci wstrzyknięć w porównaniu do grupy osób otrzymujących TDF/FTC w postaci doustnej (skorygowany o przypadki wczesnego przerwania przyjmowania produktów leczniczych). Analiza pierwotna wykazała przewagę kabotegrawiru w porównaniu z TDF/FTC wskazując na 88% spadek ryzyka zakażenia HIV-1, a współczynnik ryzyka (95% CI) wyniósł 0,12 (0,05, 0,31); dalsze badania wykazały, że jedna z infekcji, która wystąpiła podczas przyjmowania kabotegrawiru była infekcją uprzednią, co wskazuje łącznie na 90% zmniejszenie ryzyka zakażenia HIV-1 w porównaniu do TDF/FTC (patrz tabela 6).

Tabela 6 Pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności w badaniu HPTN 084: Porównanie częstości występowania zakażeń HIV podczas fazy randomizacji (mITT, rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne)

	Kabotegrawir (N=1 613)	TDF/FTC (N=1 610)	Wartość wskaźnika p dla przewagi
Osobolata	1 960	1 946	
Przypadki zakażenia HIV-1 (wskaźnik zachorowalności na 100 osobolat)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹ Po pierwotnej analizie przeprowadzono rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne, aby lepiej określić czas zakażenia HIV-1. W rezultacie stwierdzono, że jeden z 4 przypadków infekcji w grupie osób otrzymujących kabotegrawir był infekcją uprzednią. Pierwotny współczynnik ryzyka skorygowany o przypadki wczesnego przerwania przyjmowania produktów leczniczych (95% CI) z analizy pierwotnej wynosi 0,12 (0,05; 0,31).

Wyniki analiz wszystkich podgrup były zgodne z ogólnym efektem ochronnym, z niższą częstością występowania zakażeń HIV-1 obserwowaną u uczestniczek losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kabotegrawir w porównaniu z uczestniczkami przydzielonymi losowo do grupy otrzymującej TDF/FTC (patrz tabela 7).

Tabela 7 Wskaźnik przypadków wystąpienia zakażenia HIV-1 według podgrup w badaniu HPTN 084 (mITT, rozszerzone retrospektywne testy wirusologiczne)

Podgrupa	Kabotegrawir zapadalność na 100 osobolat	Kabotegrawir osobolata	TDF/FTC zapadalność na 100 osobolat	TDF/FTC osobolata	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Wiek					
< 25 lat	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 lat	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02; 0,49)
BMI					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Apretude w postaci tabletek w profilaktyce zakażenia HIV-1 u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kabotegrawiru jest porównywalna u osób zdrowych i zakażonych HIV, z tymi samymi wartościami ADME obserwowanymi we wszystkich populacjach. Zmienność PK kabotegrawiru jest umiarkowana. W badaniu I fazy u zdrowych ochotników, międzyosobnicze wartości CVb% dla AUC, C_{max} i C_{tau} były w zakresie od 26% do 34% u zdrowych ochotników. Zmienność wewnątrzosobnicza (CVw%) jest mniejsza od zmienności pomiędzy osobami.

Tabela 8 Parametry farmakokinetyczne po podaniu kabotegrawiru raz na dobę w postaci doustnej u dorosłych

Etap dawkowania	Schemat dawkowania	Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Doustne stosowanie wstępne ³	30 mg raz na dobę	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹ Wartości parametrów farmakokinetycznych (PK) na podstawie jednostkowych oszacowań post-hoc z populacyjnych modeli PK zastosowanych u osób w III fazie badań klinicznych.

² tau oznacza przerwę między dawkami: 24 godziny dla podania doustnego.

³ Wartości farmakokinetyczne doustnego stosowania wstępnego w stanie stacjonarnym.

Wchłanianie

Kabotegrawir szybko wchłania się po podaniu doustnym, z medianą T_{max} wynoszącą 3 godziny po podaniu dawki w postaci tabletki. Przy podawaniu raz na dobę, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest w czasie do 7 dni.

Kabotegrawir może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia. Biodostępność kabotegrawiru nie zależy od składu pokarmu: posiłki o dużej zawartości tłuszczu powodowały zwiększenie wartości AUC_(0-∞) kabotegrawiru o 14% oraz zwiększenie wartości C_{max} o 14% w porównaniu do stanu na czczo. Zwiększenie tych wartości nie było istotne klinicznie.

Całkowita biodostępność kabotegrawiru nie została ustalona.

Dystrybucja

Na podstawie danych *in vitro*, kabotegrawir w dużym stopniu wiąże się (>99%) z białkami osocza ludzkiego. Po podaniu tabletek doustnych, uśredniona pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym (V_z/F) w osoczu wynosiła 12,3 l. U ludzi szacowana wartość V_c/F wynosiła 5,27 l, a V_p/F wynosiła 2,43 l. Te szacunkowe dane dotyczące objętości dystrybucji, przy założeniu dużej biodostępności, wskazują na dystrybucję pewnej ilości kabotegrawiru do przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Kabotegrawir jest obecny w żeńskim i męskim układzie płciowym po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym 600 mg, co zaobserwowano w badaniu z udziałem zdrowych uczestników (n=15). Mediana stężenia kabotegrawiru w dniu 3. (najwcześniejsza próbka PK z tkanki) wyniosła 0,49 µg/ml w tkance szyjki macicy, 0,29 µg/ml w płynie szyjkowo-pochwowym, 0,37 µg/ml w tkance pochwy, 0,32 µg/ml w tkance odbytu, i 0,69 µg/ml w płynie z odbytnicy, co stanowi wartości wyższe niż PA-IC90 *in vitro*.

W warunkach *in vitro* kabotegrawir nie był substratem polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 lub białka transportującego kationy organiczne (ang. *organic cation transporter*, OCT1).

Metabolizm

Kabotegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1 z niewielkim udziałem UGT1A9. Kabotegrawir jest głównym związkiem obecnym w osoczu, stanowiącym > 90% całkowitego obecnego w osoczu radioizotopu węgla. Po podaniu doustnym u ludzi, kabotegrawir jest eliminowany na drodze metabolizmu; kabotegrawir w postaci niezmienionej jest wydalany przez nerki w niewielkim stopniu (<1% przyjętej dawki). Czterdzieści siedem procent całkowitej dawki doustnej kabotegrawiru jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Nie wiadomo, czy całość, czy część tej ilości stanowi niewchłonięty lek lub wydzielany z żółcią koniugat glukuronidowy, który ulega później rozkładowi do związku macierzystego w świetle jelita. Obecność kabotegrawiru stwierdzano

w próbkach żółci pobranych w dwunastnicy. Metabolit glukuronidowy był również obecny w niektórych, ale nie wszystkich, próbkach żółci pobranych w dwunastnicy. Dwadzieścia siedem procent całkowitej dawki doustnej wydzielane jest z moczem, przede wszystkim jako metabolit glukuronidowy (75% radioaktywności moczu, 20% dawki całkowitej).

Kabotegrawir nie jest klinicznie istotnym inhibitorem następujących enzymów i białek transportujących: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 i UGT2B17, P-gp, BCRP, pompy soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump (BSEP)*), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, nośników usuwania wielu leków i toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion transporter, MATE*) 1, MATE 2-K, białek oporności wielolekowej (ang. *multidrug resistance protein, MRP*) 2 lub MRP4.

Eliminacja

Średni okres półtrwania kabotegrawiru w fazie eliminacji wynosi 41 godzin, a pozorny klirens (CL/F) wynosi 0,21 l na godzinę.

Polimorfizm

W metaanalizie badań z udziałem zdrowych ochotników i osób zakażonych HIV, u uczestników zakażonych HIV z genotypem UGT1A1 odpowiedzialnym za słaby metabolizm kabotegrawiru, zaobserwowano od 1,3 do 1,5-krotne zwiększenie wartości AUC, C_{max}, C_{tau} kabotegrawiru w stanie stacjonarnym, w porównaniu do osób z genotypami związanymi z prawidłowym metabolizmem za pośrednictwem UGT1A1. Różnice te nie są uznawane za istotne klinicznie. Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z polimorfizmem UGT1A1.

Szczególne grupy

Płeć

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu płci na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od płci.

Rasa

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu rasy na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy.

Wskaźnik masy ciała (BMI)

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu BMI na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od BMI.

Młodzież

Populacyjne analizy farmakokinetyczne nie wykazały klinicznie istotnych różnic w ekspozycji między młodzieżą zakażoną HIV-1 a zakażonymi i niezakażonymi dorosłymi uczestnikami programu rozwojowego kabotegrawiru, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki u młodzieży o masie ciała ≥ 35 kg.

Tabela 9 Przewidywane parametry farmakokinetyczne po podaniu kabotegrawiru raz na dobę w postaci doustnej u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat (≥ 35 kg)

Etap dawkowania	Schemat dawkowania	Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Doustne stosowanie wstępne ^c	30 mg raz na dobę	193 (106, 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

^a Wartości parametrów farmakokinetycznych (PK) na podstawie symulacji populacyjnych modeli PK w wirtualnej populacji nastolatków zakażonych HIV-1, o masie ciała 35-156 kg.

^b tau oznacza przerwę między dawkami: 24 godziny dla podania doustnego.

° Wartości farmakokinetyczne dla doustnego stosowania wstępnego w stanie stacjonarnym. Nie określono farmakokinetyki i zaleceń dotyczących dawkowania kabotegrawiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 35 kg.

Osoby w podeszłym wieku

Populacyjne analizy farmakokinetyczne kabotegrawiru wykazały brak istotnego klinicznie wpływu wieku na ekspozycję na kabotegrawir. Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania kabotegrawiru u osób w wieku >65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy osobami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i niedializowanymi) i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (niedializowanych). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u osób dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy osobami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę kabotegrawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutageneza

Kabotegrawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w badaniach *in vitro* u bakterii i w kulturach komórkowych ssaków oraz w teście mikrojądrowym *in vivo* u gryzoni. Kabotegrawir nie wykazywał działania rakotwórczego w badaniach długoterminowych u myszy i szczurów.

Działanie toksyczne na rozród

Nie zaobserwowano wpływu kabotegrawiru podawanego doustnie w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę (>20-krotność ekspozycji po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. *maximum recommended human dose, MHRD*), wynoszącej 30 mg na dobę w dawce doustnej) na płodność samców ani samic szczurów.

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na rozwój po podaniu kabotegrawiru ciężarnym królikom w doustnej dawce toksycznej dla matek 2000 mg/kg mc. na dobę (0,66-krotność ekspozycji u ludzi po doustnym podaniu MRHD) lub ciężarnym szczurom w dawce do 1000 mg/kg mc. na dobę (>30-krotność ekspozycji na doustną ludzką MRHD). U szczurów, po zastosowaniu dawek doustnych 1000 mg/kg mc. na dobę, zaobserwowano zmiany we wzroście płodu (zmniejszenie masy ciała). Badania u ciężarnych szczurów wykazały, że kabotegrawir przenika przez łożysko i można go wykryć w tkankach płodu.

W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, kabotegrawir w dawce doustnej 1000 mg/kg mc. na dobę (>30-krotność ekspozycji u ludzi po doustnym podaniu MRHD) w powtarzalny sposób powodował opóźnienie rozpoczęcia akcji porodowej, zwiększenie liczby poronień i śmiertelności noworodków. Zastosowanie mniejszej dawki kabotegrawiru 5 mg/kg mc. na dobę (około 10-krotność ekspozycji u ludzi po doustnym podaniu MRHD) nie było związane z opóźnieniem akcji porodowej i śmiertelnością noworodków. W badaniach u królików i szczurów nie zaobserwowano wpływu na przeżywalność płodów, gdy ciążę rozwiązywano poprzez cesarskie cięcie. Biorąc pod uwagę stosunek ekspozycji, znaczenie u ludzi jest nieznane.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wpływ długotrwałego, codziennego podawania dużych dawek kabotegrawiru oceniano w badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u szczurów (26 tygodni) oraz u małp (39 tygodni). Nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z lekiem u szczurów i małp, którym doustnie podawano kabotegrawir w dawkach odpowiednio do 1000 mg/kg mc. na dobę lub 500 mg/kg mc. na dobę.

W trwających 14 dni i 28 dni badaniach toksyczności u małp zaobserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (utrata masy ciała, wymioty, luźne/wodniste stolce oraz umiarkowane i ciężkie odwodnienie), które były wynikiem miejscowego podania produktu leczniczego (podania doustnego) i nie wynikały z toksycznego wpływu ogólnoustrojowego.

W trwającym 3 miesiące badaniu u szczurów, po podawaniu kabotegrawiru raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia podskórnego (do 100 mg/kg mc. na dawkę); raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia domięśniowego (do 75 mg/kg mc. na dawkę) lub raz na tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego (100 mg/kg mc. na dawkę), nie zaobserwowano działań niepożądanych i nie zidentyfikowano nowych działań toksycznych na poszczególne organy (ekspozycje będące >49-krotnością ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MRHD wynoszącej 600 mg w postaci wstrzyknięcia domięśniowego).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hypromeloza (E464)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z HDPE (polietylenu o dużej gęstości) zamykane zakrętkami z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dziećmi, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu. Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1760/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

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

Tabletki powlekane

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego APRETUDE w państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Jako uzupełnienie rutynowych działań w zakresie minimalizacji ryzyka, materiały edukacyjne mają na celu ograniczenie ryzyka serokonwersji HIV, rozwoju oporności i błędów w stosowaniu leku, w tym nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez osoby przyjmujące produkt APRETUDE, poprzez zwiększanie świadomości tych zagrożeń i dostarczanie wskazówek dla lekarzy przepisujących leki i osób będących w grupie ryzyka.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy APRETUDE jest obecny w obrocie, wszyscy pracownicy służby zdrowia i osoby z grupy ryzyka, które mają prawo przepisywać i (lub) będą stosować produkt APRETUDE, będą miały dostęp do następującego pakietu edukacyjnego, który obejmuje:

- Przewodnik dla lekarzy przepisujących leki
- Przewodnik dla osób z grupy ryzyka
- Lista kontrolna lekarza przepisującego lek
- Karta przypominająca dla osób z grupy ryzyka

Najważniejsze informacje dotyczące dodatkowych środków minimalizacji ryzyka związanych z produktem APRETUDE stosowanym w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (PrEP) przedstawiono poniżej.

Przewodnik dla lekarzy przepisujących leki zawiera następujące elementy:

- Szczegółowe informacje na temat stosowania produktu APRETUDE w profilaktyce przedekspozycyjnej jako części ogólnej strategii zapobiegania zakażeniom HIV-1, do której zalicza się stosowanie innych środków zapobiegania HIV-1 (takich jak np. znajomość statusu zakażenia HIV-1, regularne badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, używanie prezerwatyw).
- Przypomnienie, że produkt APRETUDE należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób, u których potwierdzono, że nie są zakażone HIV.
- Informacja, że u osób, które przyjmują produkt APRETUDE w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, podczas każdej wizyty związanej z podaniem wstrzyknięcia należy ponownie potwierdzić, czy nie są nosicielami HIV.
- Informacja, że jeśli występują objawy kliniczne wskazujące na ostrą infekcję wirusową i podejrzewa się niedawną (< 1 miesiąca) ekspozycję na HIV-1, status zakażenia HIV-1 należy ponownie potwierdzić.
- Szczegółowe informacje na temat potencjalnego ryzyka rozwinięcia oporności na produkt APRETUDE, jeśli dana osoba zakazi się wirusem HIV-1 przed, w trakcie przyjmowania lub po odstawieniu produktu APRETUDE.
- Przypomnienie o znaczeniu rozpoczęcia terapii przeciwretrowirusowej (ART) w przypadku zakażenia HIV-1 u osób, u których podejrzewa się lub potwierdzono zakażenie HIV-1.
- Informacja, że produkt APRETUDE nie stanowi kompletnego schematu ART w leczeniu zakażenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1, które przyjmowały wyłącznie produkt APRETUDE, pojawiły się mutacje oporności na HIV.

- Rozważenie zastosowania alternatywnych, nie długodziałających postaci PrEP po zaprzestaniu przyjmowania wstrzyknięć produktu APRETUDE, które należy wdrożyć w ciągu 2 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia produktu APRETUDE u osób, będących nadal w grupie ryzyka zakażenia HIV.
- Znaczenie okresowego udzielania porad osobom z grupy ryzyka, aby ściśle przestrzegały zalecanego schematu dawkowania produktu APRETUDE i terminów wyznaczonych wizyt, w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 i potencjalnego rozwoju oporności.

Lista kontrolna lekarza przepisującego lek zawiera przypomnienia o postępowaniu i poradnictwie podczas wizyty wstępnej i kontrolnej, w tym aby:

- Ponownie potwierdzić negatywy status w kierunku zakażenia HIV-1 podczas każdej wizyty związanej z podaniem wstrzyknięcia w celu zminimalizowania ryzyka rozwoju oporności na produkt APRETUDE.
- Ponownie potwierdzić status zakażenia HIV-1, jeśli występują objawy kliniczne wskazujące na ostrą infekcję wirusową i istnieje podejrzenie niedawnej (< 1 miesiąca) ekspozycji na HIV-1.
- Rozpocząć terapię przeciwretrowirusową (ART) w przypadkach zakażenia HIV-1 u osób, u których podejrzewa się lub potwierdzono zakażenie HIV-1.
- Omówić i powtórzyć znaczenie przestrzegania zalecanego schematu dawkowania produktu APRETUDE/terminów wyznaczonych wizyt, w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 i potencjalnego rozwoju oporności.
- Podsumować i ponownie potwierdzić, że APRETUDE w zakresie profilaktyki przedekspozycyjnej jest częścią ogólnej strategii zapobiegania zakażeniom HIV-1, do której zalicza się stosowanie innych środków zapobiegania HIV-1 (takich jak np. znajomość statusu HIV-1, regularne badania w kierunku innych chorób przenoszonych drogą płciową, używanie prezerwatyw).
- Rozważyć stosowanie alternatywnych, niedługo działających postaci PrEP po zaprzestaniu przyjmowania wstrzyknięć produktu APRETUDE, które należy wdrożyć w ciągu 2 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia produktu APRETUDE u osób, będących nadal w grupie ryzyka zakażenia HIV.

Przewodnik dla osób z grupy ryzyka zawiera następujące elementy:

Ważne informacje, które osoby z grupy ryzyka powinny znać przed, podczas przyjmowania i po zaprzestaniu przyjmowania leku APRETUDE, w tym:

- Wymóg, aby produkt APRETUDE stosowany w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej był częścią ogólnej strategii zapobiegania zakażeniu HIV-1, do której zalicza się stosowanie innych środków zapobiegania HIV-1 (takich jak np. wiedza o statusie zakażenia HIV-1, regularne badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, używanie prezerwatyw).
- Przypomnienie, że produkt APRETUDE należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób, u których potwierdzono, że nie są zakażone HIV.
- Informacja, że u osób, które przyjmują produkt APRETUDE w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, podczas każdej wizyty związanej z podaniem wstrzyknięcia należy ponownie potwierdzić, czy nie są nosicielami HIV.
- Znaczenie poinformowania lekarza o podejrzeniu niedawnej (< 1 miesiąca) ekspozycji na HIV-1.
- Informacja, że sam produkt APRETUDE nie stanowi kompletnego schematu leczenia zakażenia HIV-1.
- Informacja o tym, aby ściśle przestrzegać schematu dawkowania i terminów wizyt, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia wirusem HIV-1 i potencjalnego rozwoju oporności.
- Rozważenie zastosowania alternatywnych, niedługodziałających postaci PrEP po odstawieniu produktu APRETUDE, jeśli nadal istnieje ryzyko zakażenia HIV.

Karta przypominająca dla osób z grupy ryzyka zawiera następujące elementy:

- Data kolejnej wizyty związanej z podaniem wstrzyknięcia produktu APRETUDE.
- Przypomnienie o znaczeniu ścisłego przestrzegania schematu dawkowania i terminów wyznaczonych wizyt w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wirusem HIV-1 i potencjalnego rozwoju oporności.
- Przypomnienie, że profilaktyka przedekspozycyjna z wykorzystaniem produktu APRETUDE jest częścią ogólnej strategii zapobiegania zakażeniom HIV-1, do której zalicza się stosowanie innych środków zapobiegania HIV-1 (takich jak np. znajomość statusu zakażenia HIV-1, regularne badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, używanie prezerwatyw).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – 600 mg ZAWIESINA DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apretude 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 600 mg kabotegrawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: mannitol, polisorbat 20, makrogol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Zawartość: 1 fiolka

Zawartość: 25 fiolek

3 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Otworzyć tutaj

Podanie domięśniowe

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI – 600 mg ZAWIESINA DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apretude 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – TABLETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apretude 30 mg tabletki powlekane
kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg kabotegrawiru (w postaci soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną (dalsze informacje, patrz ulotka)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1760/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

apretude

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI – TABLETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apretude 30 mg tabletki powlekane
kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg kabotegrawiru (w postaci soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare BV

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1760/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Apretude 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu kabotegrawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Apretude i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Apretude
3. Jak stosować lek Apretude
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Apretude
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Apretude i w jakim celu się go stosuje

Lek Apretude zawiera kabotegrawir jako substancję czynną. Kabotegrawir należy do grupy leków przeciwwretrowirusowych zwanych inhibitorami integrazy (INI).

Lek Apretude stosuje się w celu zapobiegania zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 35 kg, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia. Takie zastosowanie leku jest nazywane **profilaktyką przedekspozycyjną** (ang. *pre exposure prophylaxis*, **PrEP**) (patrz punkt 2).

Lek należy stosować w połączeniu z zastosowaniem środków zabezpieczających w czasie uprawiania seksu, takich jak prezerwatywy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Apretude

Kiedy nie przyjmować leku Apretude:

- jeśli u osoby planującej korzystanie z PrEP, wystąpiła kiedykolwiek ciężka wysypka skórna, łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej,
- jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP ma **uczulenie** (*nadwrażliwość*) na kabotegrawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP jest **nosicielem HIV** bądź nie wie, czy jest nosicielem HIV. Lek Apretude może jedynie pomóc zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV. Przed zastosowaniem leku Apretude **należy poddać się testowi**, aby upewnić się, że nie jest się nosicielem HIV.
- jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP **przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków**:
 - *karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital* (leki stosowane w leczeniu padaczki i w zapobieganiu napadom drgawkowym),
 - *ryfampicyna* lub *ryfapentyna* (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń

bakteryjnych, takich jak gruźlica).

Te leki zmniejszają skuteczność leku Apretude poprzez zmniejszenie jego ilości we krwi.

- ➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego**, jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP uważa, że którykolwiek z powyższych punktów jej dotyczy lub ma wątpliwości, czy którykolwiek z powyższych punktów jej dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Samo przyjmowanie leku Apretude może nie zapobiec zakażeniu HIV.

Zakażenie HIV rozprzestrzenia się poprzez kontakt seksualny z osobą zakażoną HIV lub poprzez przeniesienie zakażonej krwi. Chociaż lek Apretude zmniejsza ryzyko zakażenia, nadal można zakazić się HIV podczas przyjmowania tego leku.

Należy przedsięwziąć inne środki w celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:

- **Poddać się badaniu** w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, jeśli zaleci to lekarz prowadzący. Takie zakażenia ułatwiają zakażenie HIV.
- **Używać prezerwatywy** podczas seksu oralnego lub stosunku z penetracją.
- Nie udostępniać ani nie używać ponownie igieł ani innego sprzętu służącego do wstrzykiwań lub podawania leków.
- Nie udostępniać przedmiotów osobistych, na których może znajdować się krew lub płyny ustrojowe (takich jak żyłki lub szczoteczki do zębów).

Należy porozmawiać z lekarzem o dodatkowych środkach ostrożności koniecznych do zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV.

Należy zadbać o zmniejszenie ryzyka zakażenia się HIV:

W przypadku zakażenia się HIV, istnieje ryzyko wytworzenia oporności na ten lek. Oznacza to, że lek nie zapobiegnie zakażeniu HIV. Aby zminimalizować to ryzyko i zapobiec zakażeniu się HIV, ważne jest, aby:

- **uczęszczać na zaplanowane wizyty**, aby otrzymać wstrzyknięcie leku Apretude. Osoba korzystająca z PrEP powinna porozmawiać z lekarzem, jeśli planuje przerwanie przyjmowania wstrzyknięć leku, ponieważ może to zwiększyć ryzyko zakażenia się HIV. Jeśli taka osoba przerwie przyjmowanie lub spóźni się z przyjęciem wstrzyknięcia leku Apretude, będzie musiała przyjąć inne leki lub zastosować inne środki ostrożności, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia się HIV oraz ryzyko możliwego wytworzenia oporności wirusa.
- **poddawać się badaniu na HIV** zgodnie z zaleceniami lekarza. Osoba korzystająca z PrEP powinna być regularnie badana, aby upewnić się, że podczas przyjmowania leku Apretude pozostaje niezakażona HIV-1.
- **natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli podejrzewa się zakażenie HIV (na przykład w razie wystąpienia choroby grypopodobnej). Lekarz może zlecić więcej badań, aby upewnić się, że osoba korzystająca z PrEP nie jest nosicielem HIV.

Lek Apretude do wstrzykiwań jest lekiem o przedłużonym działaniu

W przypadku przerwania przyjmowania wstrzyknięć leku Apretude, kabotegrawir pozostanie w organizmie przez rok lub dłużej po przyjęciu ostatniego wstrzyknięcia, **jednak te niewielkie stężenia nie wystarczą, aby uchronić się przed zakażeniem.**

Ważne jest, aby uczęszczać na zaplanowane wizyty podczas których wykonywane są wstrzyknięcia leku Apretude. Osoba korzystająca z PrEP powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym, jeśli planuje przerwać stosowanie PrEP.

Po przerwaniu przyjmowania wstrzyknięć leku Apretude może być konieczne przyjęcie innych leków

w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV lub zastosowanie innych środków ostrożności związanych z bezpiecznymi kontaktami seksualnymi.

Problemy z wątrobą

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli osoba stosująca PrEP ma problemy z wątrobą. Mogą być potrzebne dodatkowe kontrole (*patrz także „Niezbyt częste działania niepożądane” w punkcie 4*).

Młodzież

Należy omówić z lekarzem prowadzącym stan zdrowia psychicznego przed rozpoczęciem przyjmowania oraz w trakcie przyjmowania leku Apretude. Należy poinformować lekarza o problemach ze zdrowiem psychicznym. Mogą być potrzebne dodatkowe kontrole (*patrz także punkt 4*).

Ciężka reakcja skórna:

Ciężkie reakcje skórne, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka, zgłaszano bardzo rzadko w związku ze stosowaniem leku Apretude. W przypadku zauważenia któregokolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, należy przerwać stosowanie leku Apretude i natychmiast szukać pomocy medycznej.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki: „Możliwe działania niepożądane”.

Reakcje alergiczne

Lek Apretude zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako *reakcje nadwrażliwości*. Osoba stosująca PrEP powinna zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinna zwrócić uwagę podczas stosowania leku Apretude.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki: „Możliwe działania niepożądane”.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 35 kg, ponieważ nie był przebadany u tych osób.

Lek Apretude a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez osobę korzystającą z PrEP, a także o lekach, które taka osoba planuje przyjmować, w tym lekach kupowanych bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Apretude lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Lek Apretude może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

Nie wolno przyjmować leku Apretude jednocześnie z niektórymi innymi lekami, które mogą wpływać na jego skuteczność (*patrz „Kiedy nie przyjmować leku Apretude” w punkcie 2*), takimi jak:

- *karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital* (leki stosowane w leczeniu padaczki i w zapobieganiu napadom drgawkowym),
- *ryfampicyna* lub *ryfapentyna* (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli osoba korzystająca z PrEP przyjmuje:

- **ryfabutynę** (stosowaną w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica). Może być konieczne częstsze przyjmowanie wstrzyknięć leku Apretude.

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie**, jeśli osoba korzystająca

z PrEP przyjmuje ten lek. Lekarz prowadzący może podjąć decyzję o konieczności przeprowadzenia dodatkowych kontroli.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli kobieta jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem leku Apretude.

Ciąża

Stosowanie leku Apretude w okresie ciąży nie jest zalecane. Nie jest znany wpływ leku Apretude na ciążę. Jeśli kobieta może zajść w ciążę, planuje ciążę bądź zajdzie w ciążę, powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym. Nie powinno się zaprzestawać odbywania wizyt, na których przyjmuje się lek Apretude, bez konsultacji z lekarzem prowadzącym. W razie konieczności lekarz prowadzący rozważy korzyść i ryzyko dla kobiety i dziecka związane ze stosowaniem leku Apretude w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy składniki leku Apretude mogą przeniknąć do mleka ludzkiego. Jest jednak możliwe, że kabotegrawir przenika do mleka ludzkiego jeszcze przez 12 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Apretude. Jeżeli kobieta karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna skonsultować się z lekarzem. W razie konieczności lekarz prowadzący rozważy korzyść i ryzyko dla kobiety i dziecka związane ze stosowaniem leku Apretude w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Apretude może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane, które powodują zmniejszenie koncentracji.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że osoba stosująca PrEP jest pewna, że lek nie powoduje u niej tych objawów.

3. Jak stosować lek Apretude

Ten lek jest podawany w postaci wstrzyknięcia dawki 600 mg. Pielęgniarka lub lekarz poda lek Apretude w postaci wstrzyknięcia w mięsień pośladka.

Przed przyjęciem leku Apretude należy sprawdzić, czy **osoba stosująca lub planująca stosowanie PrEP nie jest nosicielem HIV**.

Osoba korzystająca z PrEP otrzyma pierwszą i drugą dawkę leku Apretude w odstępie jednego miesiąca. Po drugiej dawce leku Apretude, kolejne dawki w postaci pojedynczych wstrzyknięć będą podawane raz na dwa miesiące.

Zanim osoba planująca stosowanie PrEP rozpocznie przyjmowanie leku Apretude w postaci wstrzyknięć, może podjąć wraz z lekarzem prowadzącym decyzję o rozpoczęciu stosowania leku Apretude w postaci tabletek (w ramach tak zwanego doustnego stosowania wstępnego). Ten okres pozwala określić lekarzowi prowadzącemu, czy właściwe jest dalsze zastosowanie wstrzyknięć. Jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP zdecyduje się na wdrożenie profilaktyki przedekspozycyjnej z zastosowaniem tabletek, lekarz prowadzący zaleci:

- przyjmowanie jednej tabletki leku Apretude o mocy 30 mg raz na dobę, przez około jeden miesiąc,
- przyjęcie pierwszego wstrzyknięcia w dniu przyjęcia ostatniej tabletki lub nie później niż w ciągu 3 dni po tym dniu,
- następnie przyjmowanie kolejnych wstrzyknięć raz na dwa miesiące.

Schemat wykonywania wstrzyknięć, dawkowanie raz na dwa miesiące

Kiedy	Lek
Pierwsze i drugie wstrzyknięcie w odstępie jednego miesiąca	Apretude 600 mg
Trzecie wstrzyknięcie i kolejne, raz na dwa miesiące	Apretude 600 mg

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Apretude do wstrzykiwań

Lek poda lekarz lub pielęgniarka, dlatego podanie dawki większej niż zalecana jest mało prawdopodobne. Jeśli osoba korzystająca z PrEP ma takie obawy, powinna powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Pominięcie przyjęcia leku Apretude do wstrzykiwań

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu umówienia nowej wizyty. Ważne jest, aby osoba przyjmująca PrEP przestrzegała ustalonego harmonogramu wizyt, na których wykonywane są wstrzyknięcia, co pomoże zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV (patrz punkt 2). Jeśli osoba przyjmująca PrEP zamierza przerwać stosowanie leku, powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Jeśli osoba przyjmująca PrEP stosuje lek Apretude do wstrzykiwań, ale nie ma możliwości przyjęcia wstrzyknięcia, lekarz prowadzący może również zalecić stosowanie w zamian leku Apretude w postaci tabletek, do czasu, gdy taka osoba będzie znów mogła przyjmować wstrzyknięcia.

Nie należy przerywać stosowania leku Apretude do wstrzykiwań bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Lek Apretude do wstrzykiwań należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz prowadzący. Nie przerywać stosowania leku Apretude, chyba że zaleci to lekarz prowadzący. W razie przerywania stosowania leku, jeśli osoba nadal jest narażona na zakażenie HIV, lekarz prowadzący będzie musiał wdrożyć u niej inny rodzaj PrEP w ciągu dwóch miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Apretude.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zaprzestać stosowania leku Apretude i natychmiast szukać pomocy medycznej, jeśli u osoby przyjmującej PrEP wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- zaczerwienione, nieuniesione, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowie, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Powyższe ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka). Te ciężkie reakcje skórne występują bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób).

Reakcje alergiczne

Lek Apretude zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości.

Jeśli u osoby przyjmującej PrEP wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- wysypka na skórze
- wysoka temperatura (*gorączka*)
- brak energii (*zmęczenie*)
- obrzęk, czasami twarzy lub jamy ustnej (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu
- bóle mięśni lub stawów.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności wykonania badań czynności wątroby, nerek lub badań krwi i może zalecić odstawienie leku Apretude.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- ból głowy
- biegunka
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
 - bardzo często: ból (który rzadko może powodować przejściowe trudności z chodzeniem) i dyskomfort, stwardnienie lub guzek
 - często: zaczerwienienie (rumień), swędzenie (świąd), obrzęk, uczucie ciepła, zdrętwienie (znieczulenie) lub zasinienie (w tym przebarwienie lub zbieranie się krwi pod skórą)
 - niezbyt często: zbieranie się ropy (ropień)
- uczucie gorąca (*gorączka*)
- zmiany w badaniach krwi określających czynność wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- depresja
- lęk
- niezwykle sny
- trudności w zasypianiu (bezsenna)
- zawroty głowy
- nudności
- wymioty
- ból brzucha
- wiatry (wzdęcia)
- wysypka
- ból mięśni
- brak energii (*zmęczenie*)
- ogólne złe samopoczucie.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- próba samobójcza
- myśli samobójcze (szczególnie u osób, które miały wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- pokrzywka
- obrzęk, czasami twarzy lub jamy ustnej (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu
- uczucie senności (*senność*)
- zwiększenie masy ciała
- uczucie oszołomienia podczas wstrzyknięcia lub po wstrzyknięciu (reakcje wazowagalne). To może prowadzić do omdlenia.
- uszkodzenie wątroby (toksyczny wpływ na wątrobę). Objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu, utrata apetytu, swędzenie, tkliwość brzucha, stolec o jasnym zabarwieniu lub

- nieprawidłowe, ciemne zabarwienie moczu.
- zmiany w badaniach krwi, takie jak zwiększenie stężenia bilirubiny, produktu rozpadu czerwonych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.**

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Apretude

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i tekturowym pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lekarz lub pielęgniarka odpowiadają za prawidłowe przechowywanie tego leku.

Nie zamrażać.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Apretude

Substancją czynną leku jest kabotegrawir.

Każda fiolka 3 ml zawiera 600 mg kabotegrawiru.

Pozostałe składniki to:

Mannitol (E421)

Polisorbat 20 (E432)

Makrogol (E1521)

Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Apretude i co zawiera opakowanie

Kabotegrawir to biała do jasnoróżowej zawiesina, dostępna w fiolce z brązowego szkła z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem z plastikowym wieczkiem typu flip-cap.

Podmiot odpowiedzialny

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Holandia

Wytwórca

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441


customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

Następujące informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

<h1>Apretude</h1> <p>600 mg</p> <p>zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>Kabotegrawir</p> <p>Do podania domięśniowego</p> <p>Instrukcja użycia</p> <p>3 ml</p> 
<p>Przegląd</p> <p>Podczas każdej wizyty wymagane jest wykonanie jednego wstrzyknięcia; kabotegrawir 3 ml (600 mg).</p> <p>Kabotegrawir jest zawiesiną, która nie wymaga dalszego rozcieńczenia lub rekonstytucji.</p> <p>Kabotegrawir jest przeznaczony wyłącznie do podania domięśniowego. Wstrzyknięcie musi być wykonane w okolicę pośladka.</p> <p>Uwaga: zaleca się wykonanie wstrzyknięcia w górną, boczną część uda.</p>
<p>Informacje dotyczące przechowywania</p> <ul style="list-style-type: none">• Warunki przechowywania są szczegółowo opisane na opakowaniu. <p>Uwaga: Nie zamrażać.</p>
<p>Przygotowanie wstrzyknięcia</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 strzykawka typu Luer-Lock (5 ml)• 1 igła aspiracyjna typu Luer-Lock lub urządzenie aspiracyjne (do pobrania zawiesiny)
<p>Podanie wstrzyknięcia</p>

- 1 dodatkowa igła typu Luer-Lock (należy użyć bezpiecznej igły, jeśli jest dostępna), rozmiar 23, 1,5 cala

Należy wziąć pod uwagę budowę ciała osoby przyjmującej lek i odpowiednio dobrać długość igły.

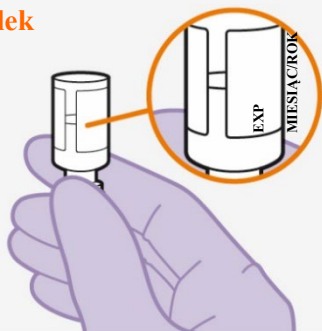
Potrzebne również będą

- Rękawice niejałowe
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 gazik
- Pojemnik na odpady medyczne

Przygotowanie

1. Sprawdzić fiolkę

Sprawdzić termin ważności i lek w fiołce

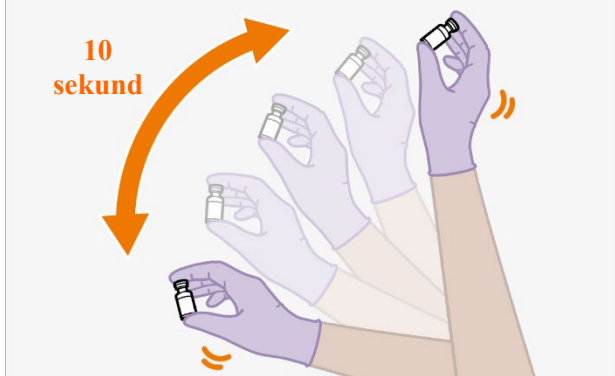


- Sprawdzić, czy nie upłynął termin ważności.
Nie używać produktu, jeśli termin ważności upłynął.
- Dokonać oceny fiołki. Jeśli widoczne są ciała obce, **nie** używać produktu.

Uwaga: fiołka z kabotegrawirem ma brązowy odcień szkła.

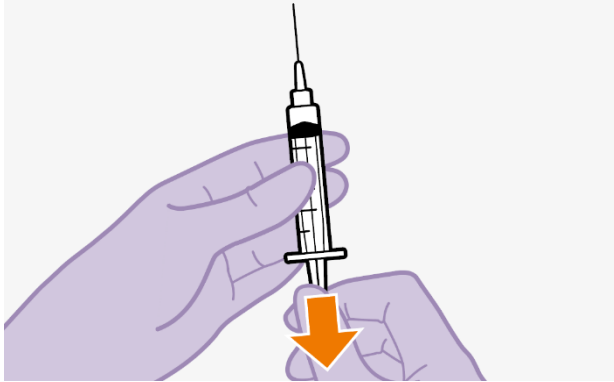
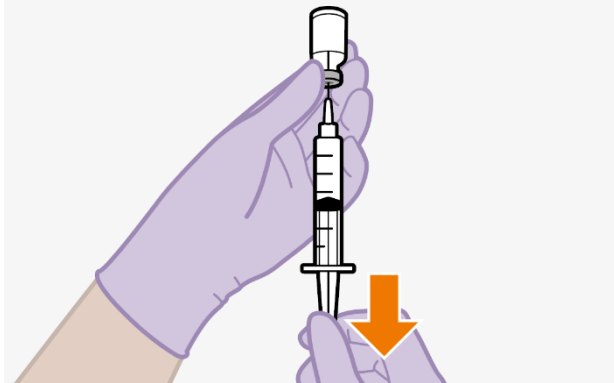
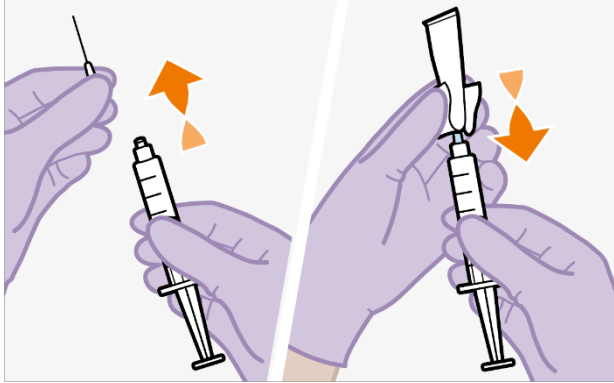
2. Energicznie wstrząsnąć

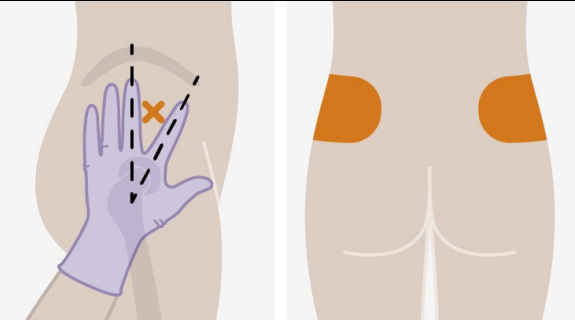
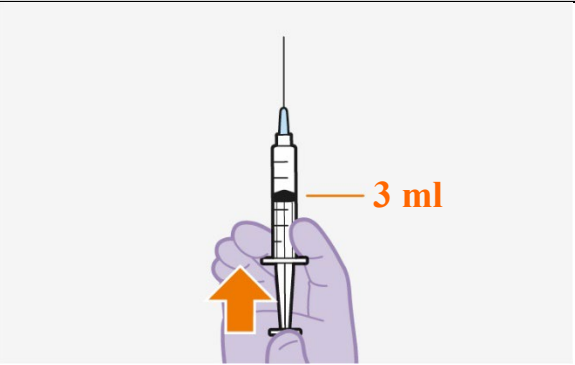
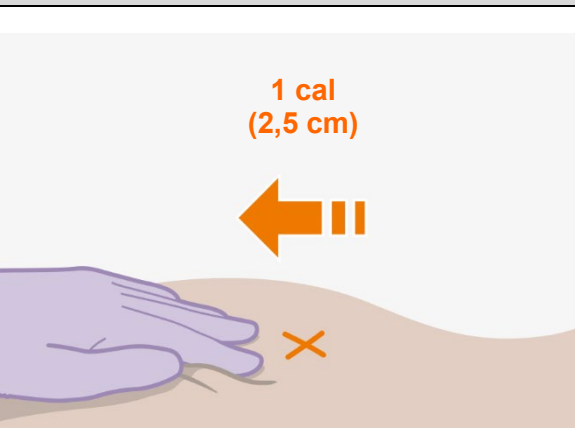
10 sekund

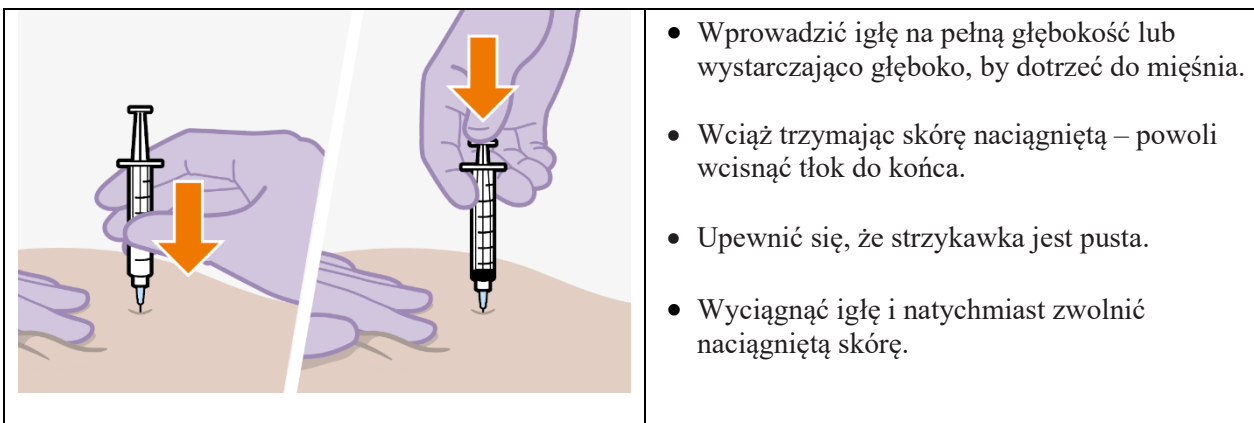


- Trzymając mocno fiolkę, energicznie wstrząsać nią przez 10 sekund, jak pokazano na rysunku.
- Odwrócić fiolkę i sprawdzić uzyskane rozproszenie. Powinno być jednolite. Jeśli zawiesina nie jest jednolita, należy ponownie wstrząsnąć fiolką.
- Obecność małych pęcherzyków powietrza jest zjawiskiem normalnym.
- Zdjąć kapsel z fiołki.
- Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem.

Po przetarciu **nie** pozwolić, aby cokolwiek dotknęło gumowego korka.

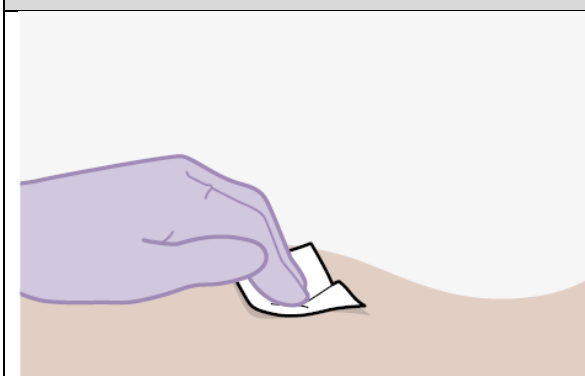
3. Przygotować strzykawkę i igłę	
	<ul style="list-style-type: none"> • Kontynuować przygotowanie wstrzyknięcia zgodnie z lokalnymi wytycznymi. • Przykład: zamocować igłę aspiracyjną do strzykawki. • Zaleca się, aby wstrzyknąć 1 ml powietrza do fiolki, co ułatwi prawidłowe nabranie płynu.
4. Wolno pobrać płyn z fiolki	
	<ul style="list-style-type: none"> • Odwrócić strzykawkę i fiolkę, następnie wolno pobrać do strzykawki tyle płynu, ile to możliwe. W strzykawce może znajdować się więcej płynu niż wymagana objętość dawki. <p>Uwaga: Należy sprawdzić, czy zawiesina wygląda jednolicie i ma kolor biały do jasnoróżowego.</p>
5. Zamocować igłę do wstrzykiwań	
	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowo rozerwać opakowanie igły, odsłaniając miejsce mocowania igły. • Trzymając strzykawkę pionowo, z wylotem skierowanym ku górze, mocno nakręcić strzykawkę na igłę. • Zamocować igłę do wstrzykiwań. • Zdjąć opakowanie z igły.
Wstrzyknięcie	
6. Przygotować miejsce wstrzyknięcia	

 <p>Górna, boczna część uda</p> <p>Górny zewnętrzny kwadrant pośladka</p>	<p>Wstrzyknięcia należy wykonać w okolicie pośladka. Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • górna, boczna część uda (zalecane) • górny zewnętrzny kwadrant pośladka <p>Uwaga: tylko do stosowania domięśniowego w okolicie pośladka. Nie podawać dożylnie.</p>
<p>7. Usunąć nadmiar płynu</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Zdjąć nasadkę z igły do wstrzykiwań. • Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną ku górze. Nacisnąć tłok aż do kreski wskazującej dawkę 3 ml w celu usunięcia nadmiaru płynu i pęcherzyków powietrza. <p>Uwaga: Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Przed wykonaniem kolejnego kroku poczekać, aż skóra wyschnie.</p>
<p>8. Naciągnąć skórę</p>	
	<p>Zastosować technikę wstrzyknięć Z-track w celu zminimalizowania wycieku leku z miejsca wstrzyknięcia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mocno naciągnąć skórę w miejscu wstrzyknięcia, przesuwając ją o około 1 cal (2,5 cm). • Przytrzymać skórę w tej pozycji do czasu wykonania wstrzyknięcia.
<p>9. Wstrzyknąć dawkę</p>	



- Wprowadzić igłę na pełną głębokość lub wystarczająco głęboko, by dotrzeć do mięśnia.
- Wciąż trzymając skórę naciągniętą – powoli wcisnąć tłok do końca.
- Upewnić się, że strzykawka jest pusta.
- Wyciągnąć igłę i natychmiast zwolnić naciągniętą skórę.

10. Dokonać oceny miejsca wstrzyknięcia



- Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia gazikiem.
 - W razie wystąpienia krwawienia, można założyć mały opatrunek.
 - Usunąć zużyte igły, strzykawkę i fiolkę zgodnie z lokalnymi przepisami.
- !** Nie rozmasowywać miejsca wstrzyknięcia.

1. Jeśli opakowanie z lekiem przechowywano w lodówce, czy bezpieczne jest szybsze ogrzanie fiołki do temperatury pokojowej?

Powinno się odczekać co najmniej 15 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia, aby lek ogrzał się do temperatury pokojowej.

Najlepiej pozostawić fiołkę, by samoistnie ogrzała się do temperatury pokojowej. Aby ten proces przyspieszyć, można ogrzać fiołkę w dłoniach, pamiętając jednak o tym, by temperatura fiołki nie przekroczyła 30°C.

Nie należy stosować żadnych innych sposobów ogrzewania.

2. Jak długo lek może pozostawać w strzykawce?

Po pobraniu zawiesiny do strzykawki, lek (po osiągnięciu temperatury pokojowej) powinien być wstrzyknięty tak szybko, jak to możliwe, jednak może pozostać w strzykawce do 2 godzin przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Jeśli lek pozostaje w strzykawce dłużej niż 2 godziny, napełnioną lekiem strzykawkę oraz igłę należy wyrzucić.

3. Dlaczego należy wstrzyknąć powietrze do fiołki?

Wstrzyknięcie 1 ml powietrza do fiołki ułatwia pobranie dawki do strzykawki.

Bez obecności powietrza, pewna ilość płynu może nieumyślnie trafić z powrotem do fiołki, pozostawiając w strzykawce mniejszą objętość niż zamierzano.

4. Dlaczego zaleca się podanie w górną, boczną część uda?

Zaleca się podanie w górną, boczną część uda, w mięsień pośladkowy średni, ponieważ jest on oddalony od głównych nerwów i naczyń krwionośnych. Podanie w górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego jest akceptowalne, jeśli jest preferowane przez pracownika fachowego personelu medycznego. Wstrzyknięcia nie należy wykonywać w żadne inne miejsce.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Apretude 30 mg tabletki powlekane kabotegrawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Apretude i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Apretude
3. Jak stosować lek Apretude
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Apretude
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Apretude i w jakim celu się go stosuje

Lek Apretude zawiera kabotegrawir jako substancję czynną. Kabotegrawir należy do grupy leków przeciwwirusowych zwanych inhibitorami integrazy (INI).

Lek Apretude stosuje się w celu zapobiegania zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 35 kg, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia. Takie zastosowanie leku jest nazywane **profilaktyką przedekspozycyjną** (ang. *pre-exposure prophylaxis*, **PrEP**) (patrz punkt 2).

Lek należy stosować w połączeniu z zastosowaniem środków zabezpieczających w czasie uprawiania seksu, takich jak prezerwatywy.

Lekarz prowadzący może zalecić osobie planującej korzystanie z PrEP stosowanie leku Apretude w postaci tabletek przed przyjęciem po raz pierwszy leku Apretude do wstrzykiwań (jest to tak zwane doustne stosowanie wstępne, patrz punkt 3).

Jeśli osoba stosująca lek Apretude do wstrzykiwań nie ma możliwości przyjęcia wstrzyknięcia, lekarz prowadzący może również zalecić stosowanie w zamian leku Apretude w postaci tabletek, do czasu, gdy taka osoba będzie znów mogła przyjmować wstrzyknięcia (patrz punkt 3).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Apretude

Kiedy nie przyjmować leku Apretude:

- jeśli u osoby planującej korzystanie z PrEP, wystąpiła kiedykolwiek ciężka wysypka skórna, łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej,
- jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP ma **uczulenie (nadwrażliwość)** na kabotegrawir lub

- którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP jest **nosicielem HIV** bądź nie wie, czy jest nosicielem HIV. Lek Apretude może jedynie pomóc zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV. Przed zastosowaniem leku Apretude **należy poddać się testowi**, aby upewnić się, że nie jest się nosicielem HIV.
- jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP **przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków**:
 - *karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital* (leki stosowane w leczeniu padaczki i w zapobieganiu napadom drgawkowym)
 - *ryfampicyna* lub *ryfapentyna* (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

Te leki zmniejszają skuteczność leku Apretude poprzez zmniejszenie jego ilości we krwi.

- ➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego**, jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP uważa, że którykolwiek z powyższych punktów jej dotyczy lub ma wątpliwości, czy którykolwiek z powyższych punktów jej dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Samo przyjmowanie leku Apretude może nie zapobiec zakażeniu HIV.

Zakażenie HIV rozprzestrzenia się poprzez kontakt seksualny z osobą zakażoną HIV lub poprzez przeniesienie zakażonej krwi. Chociaż lek Apretude zmniejsza ryzyko zakażenia, nadal można zakazić się HIV podczas przyjmowania tego leku.

Należy przedsięwziąć inne środki w celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:

- **Poddać się badaniu** w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, jeśli zaleci to lekarz prowadzący. Takie zakażenia ułatwiają zakażenie HIV.
- **Używać prezerwatywy** podczas seksu oralnego lub stosunku z penetracją.
- Nie udostępniać ani nie używać ponownie igieł ani innego sprzętu służącego do wstrzykiwań lub podawania leków.
- Nie udostępniać przedmiotów osobistych, na których może znajdować się krew lub płyny ustrojowe (takich jak żyłki lub szczoteczki do zębów).

Należy porozmawiać z lekarzem o dodatkowych środkach ostrożności koniecznych do zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV.

Należy zadbać o zmniejszenie ryzyka zakażenia się HIV:

W przypadku zakażenia się HIV, istnieje ryzyko wytworzenia oporności na ten lek. Oznacza to, że lek nie zapobiegnie zakażeniu HIV. Aby zminimalizować to ryzyko i zapobiec zakażeniu się HIV, ważne jest, aby:

- **przyjmować lek Apretude w postaci tabletek raz na dobę**, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, a nie tylko wtedy, kiedy osoba korzystająca z PrEP uważa, że grozi jej zakażenie HIV. Nie należy pomijać żadnej dawki leku Apretude ani przerywać jego stosowania. Pominięcie dawki może zwiększyć ryzyko zakażenia HIV.
- **poddawać się badaniu na HIV** zgodnie z zaleceniami lekarza. Osoba korzystająca z PrEP powinna być regularnie badana, aby upewnić się, że podczas przyjmowania leku Apretude pozostaje niezakażona HIV-1.
- **natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli podejrzewa się zakażenie HIV (na przykład w razie wystąpienia choroby grypopodobnej). Lekarz może zlecić więcej badań, aby upewnić się, że osoba korzystająca z PrEP nie jest nosicielem HIV.

Problemy z wątrobą

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli osoba stosująca PrEP ma problemy z wątrobą. Mogą być potrzebne dodatkowe kontrole (*patrz także „Niezbyt częste działania niepożądane” w punkcie 4*).

Młodzież

Należy omówić z lekarzem prowadzącym stan zdrowia psychicznego przed rozpoczęciem przyjmowania oraz w trakcie przyjmowania leku Apretude. Należy poinformować lekarza o problemach ze zdrowiem psychicznym. Mogą być potrzebne dodatkowe kontrole (*patrz także punkt 4*).

Ciężka reakcja skórna:

Ciężkie reakcje skórne, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka, zgłaszano bardzo rzadko w związku ze stosowaniem leku Apretude. W przypadku zauważenia któregokolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, należy przerwać stosowanie leku Apretude i natychmiast szukać pomocy medycznej.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki: „Możliwe działania niepożądane”.

Reakcje alergiczne

Lek Apretude zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako *reakcje nadwrażliwości*. Osoba stosująca PrEP powinna zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinna zwrócić uwagę podczas stosowania leku Apretude.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki: *Możliwe działania niepożądane*.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała mniejszej niż 35 kg, ponieważ nie był przebadany u tych osób.

Lek Apretude a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez osobę korzystającą z PrEP, a także o lekach, które taka osoba planuje przyjmować, w tym lekach kupowanych bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Apretude lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Lek Apretude może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

Nie wolno przyjmować leku Apretude jednocześnie z niektórymi innymi lekami, które mogą wpływać na jego skuteczność (*patrz „Kiedy nie przyjmować leku Apretude” w punkcie 2*), takimi jak:

- *karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital lub fenytoina* (leki stosowane w leczeniu padaczki i w zapobieganiu napadom drgawkowym),
- *ryfampicyna lub ryfapentyna* (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli osoba korzystająca z PrEP przyjmuje:

- **leki zobojętniające sok żołądkowy** (stosowane w leczeniu niestrawności i zgagi). Leki zobojętniające sok żołądkowy mogą zatrzymywać wchłanianie substancji czynnej leku Apretude w postaci tabletek w organizmie. **Nie należy przyjmować tych leków** w okresie 2 godzin przed przyjęciem leku Apretude lub przez co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu.

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie**, jeśli osoba korzystająca z PrEP przyjmuje ten lek. Lekarz prowadzący może podjąć decyzję o konieczności przeprowadzenia dodatkowych kontroli.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli kobieta jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem leku Apretude.

Ciąża

Stosowanie leku Apretude w okresie ciąży nie jest zalecane. Nie jest znany wpływ leku Apretude na ciążę. Jeśli kobieta może zajść w ciążę, planuje ciążę bądź zajdzie w ciążę, powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym. W razie konieczności lekarz prowadzący rozważy korzyść i ryzyko dla kobiety i dziecka związane ze stosowaniem leku Apretude w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy składniki leku Apretude mogą przeniknąć do mleka ludzkiego.

Jeżeli kobieta karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna skonsultować się z lekarzem. W razie konieczności lekarz prowadzący rozważy korzyść i ryzyko dla kobiety i dziecka związane ze stosowaniem leku Apretude w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Apretude może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane, które powodują zmniejszenie koncentracji.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że osoba stosująca PrEP jest pewna, że lek nie powoduje u niej tych objawów.

Lek Apretude zawiera laktozę

Jeżeli u osoby stosującej lub planującej stosowanie PrEP stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, taka osoba powinna skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Apretude zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Apretude

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przed przyjęciem leku Apretude należy sprawdzić, czy **osoba stosująca lub planująca stosowanie PrEP nie jest nosicielem HIV**.

Zanim osoba planująca stosowanie PrEP rozpocznie przyjmowanie leku Apretude w postaci wstrzyknięć, może podjąć wraz z lekarzem prowadzącym decyzję o rozpoczęciu stosowania leku Apretude w postaci tabletek (w ramach doustnego stosowania wstępnego). Ten okres pozwala określić lekarzowi prowadzącemu, czy właściwe jest dalsze zastosowanie wstrzyknięć.

Jeśli osoba planująca korzystanie z PrEP zdecyduje się na wdrożenie profilaktyki przedekspozycyjnej z zastosowaniem tabletek, lekarz prowadzący zaleci:

- przyjmowanie jednej tabletki leku Apretude o mocy 30 mg raz na dobę, przez około jeden miesiąc,
- **po miesiącu przyjmowania tabletek**, przyjęcie pierwszego wstrzyknięcia w dniu przyjęcia ostatniej tabletki lub nie później niż w ciągu 3 dni po tym dniu,
- następnie przyjmowanie kolejnych wstrzyknięć raz na dwa miesiące.

Schemat przyjmowania tabletek w ramach doustnego stosowania wstępnego

Kiedy	Lek
Miesiąc 1.	30 mg leku Apretude w postaci tabletki raz na dobę
Miesiąc 2. i miesiąc 3.	600 mg leku Apretude w postaci wstrzyknięcia w każdym miesiącu
Miesiąc 5. i kolejne miesiące	600 mg leku Apretude w postaci wstrzyknięcia raz na dwa miesiące

Jeśli osoba stosująca lek Apretude do wstrzykiwań nie ma możliwości przyjęcia wstrzyknięcia, lekarz prowadzący może również zalecić stosowanie w zamian leku Apretude w postaci tabletek, do czasu, gdy taka osoba będzie znów mogła przyjmować wstrzyknięcia.

Jak przyjmować tabletki

Lek Apretude w postaci tabletek należy połykać z niewielką ilością wody. Lek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Nie należy przyjmować leków zobojętniających sok żołądkowy (stosowanych w leczeniu niestrawności i zgagi) w okresie 2 godzin przed przyjęciem leku Apretude lub przez co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu, ponieważ leki zobojętniające sok żołądkowy mogą zatrzymać wchłanianie substancji czynnej leku Apretude w postaci tabletek w organizmie i zmniejszać jego skuteczność.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Apretude

W razie przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Apretude należy **skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady**. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Apretude.

Pominięcie przyjęcia leku Apretude

Jeśli w ciągu 12 godzin od czasu planowanego przyjęcia osoba stosująca PrEP zorientuje się, że pominęła dawkę leku Apretude, powinna przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Jeśli jednak upłynęło już ponad 12 godzin, wówczas należy pominąć tę dawkę i przyjąć następną o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli osoba przyjmująca PrEP wymiotuje w ciągu 4 godzin od przyjęcia leku Apretude, powinna przyjąć następną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie 4 godzin od przyjęcia leku Apretude, nie ma konieczności przyjmowania kolejnej tabletki do czasu zastosowania następnej, zaplanowanej dawki.

Nie przerywać stosowania leku Apretude bez konsultacji z lekarzem

Lek Apretude należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz. Nie przerywać stosowania leku Apretude, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zaprzestać stosowania leku Apretude i natychmiast szukać pomocy medycznej, jeśli u osoby przyjmującej PrEP wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- zaczerwienione, nieuniesione, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Powyższe ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka). Te ciężkie reakcje skórne występują bardzo rzadko (mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 000** osób).

Reakcje alergiczne

Lek Apretude zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości.

Jeśli u osoby przyjmującej PrEP wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- wysypka na skórze
- wysoka temperatura (*gorączka*)
- brak energii (*zmęczenie*)
- obrzęk, czasami twarzy lub jamy ustnej (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu
- bóle mięśni lub stawów.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności wykonania badań czynności wątroby, nerek lub badań krwi i może zalecić odstawienie leku Apretude.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- ból głowy
- biegunka
- uczucie gorąca (*gorączka*)
- zmiany w badaniach krwi określających czynność wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- depresja
- lęk
- niezwykle sny
- trudności w zasypianiu (bezsenność)
- zawroty głowy
- nudności
- wymioty
- ból brzucha
- wiatry (wzdęcia)
- wysypka
- ból mięśni
- brak energii (zmęczenie)
- ogólne złe samopoczucie.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- próba samobójcza i myśli samobójcze (szczególnie u osób, które miały wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- pokrzywka
- obrzęk, czasami twarzy lub jamy ustnej (obrzęk naczynioruchowy), powodujący trudności w oddychaniu,
- uczucie senności (senność)
- zwiększenie masy ciała
- uszkodzenie wątroby (toksyczny wpływ na wątrobę). Objawami mogą być: zażółcenie skóry

- i białkówkę oczu, utrata apetytu, swędzenie, tkliwość brzucha, stolec o jasnym zabarwieniu lub nieprawidłowe, ciemne zabarwienie moczu.
- zmiany w badaniach krwi, takie jak zwiększenie stężenia bilirubiny, produktu rozpadu czerwonych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.**

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Apretude

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i tekturowym pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Apretude

Substancją czynną leku jest kabotegrawir. Każda tabletką zawiera 30 mg kabotegrawiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hypromeloza (E464)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)

Jak wygląda lek Apretude i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Apretude mają postać białych, owalnych tabletek powlekanych z napisem „SV CTV” wytłoczonym po jednej stronie.

Tabletki powlekane dostępne są w butelkach z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji kabotegrawir (profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1)), wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

- W oparciu o dostępne dane dotyczące ryzyka wystąpienia ciężkich skórnych działań niepożądanych, wynikających z oceny sygnału dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, w tym jednego kluczowego przypadku o bliskim związku czasowym, który należy ocenić jako prawdopodobny, PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem kabotegrawiru, a zespołem Stevensa-Johnsonsa/toksyczną nekrolizą naskórka (SJS/TEN) jest co najmniej uzasadniony. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów leczniczych, zawierających kabotegrawir.
- W oparciu o dostępne dane dotyczące zaburzeń chodu, pochodzące z badań klinicznych i spontanicznych raportów obejmujących >100 przypadków (111 HIV i 16 PrEP) z bliskim związkiem czasowym w kontekście reakcji w miejscu wstrzyknięcia, PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem kabotegrawiru a występowaniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (zaburzenia chodu) jest co najmniej uzasadniony. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów leczniczych, zawierających kabotegrawir (do wstrzykiwań).

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kabotegrawiru (profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1)) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kabotegrawir (profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1)) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.