

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apretude 600 mg depotinjektionsvæske, suspension

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 600 mg cabotegravir i 3 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotinjektionsvæske, suspension.  
Hvid til let lyserød suspension.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Apretude er indiceret i kombination med sikker sexpraksis for præ-eksponeringsprofylakse (PrEP) for at reducere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infektion hos voksne og unge i høj risiko med en vægt på mindst 35 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Apretude skal ordineres af sundhedspersoner med erfaring i behandling af hiv PrEP.

Hver injektion skal administreres af en sundhedsperson.

Personerne skal være testet for hiv-1 før initiering af cabotegravir og med hver efterfølgende injektion af cabotegravir (se pkt. 4.3). En kombineret antigen-/antistoftest såvel som en hiv-RNA-baseret test bør begge være negative. Ordinerende læger rådes til at udføre begge test, selvom resultatet af den hiv-RNA-baserede test vil blive tilgængelig efter cabotegravir injektion. Hvis en kombineret teststrategi, der inkluderer begge test, ikke er tilgængelig, bør testning følge lokale retningslinjer.

Før start med Apretude skal der omhyggeligt udvælges personer, der accepterer den påkrævede doseringsplan, og som rådgives om vigtigheden af at overholde planlagte doseringsbesøg for at hjælpe med at reducere risikoen for at få hiv-1-infektion.

Lægen og personen kan vælge at bruge cabotegravir tabletter som oral indledning inden initiering af injektioner med Apretude for at bedømme tolerabiliteten eller gå direkte til injektioner med Apretude (se doseringsanbefalinger i tabel 1 og tabel 2).

### Dosering

#### *Oral indledning*

Se produktresuméet for Apretude-tabletter for oplysninger om oral indledning.

## Injektion

### Opstartsinjektioner

Den anbefalede startdosis er en enkelt 600 mg intramuskulær injektion. Hvis oral indledning er anvendt, skal det planlægges at give den første injektion på den sidste dag af den orale indledning eller senest 3 dage herefter.

Én måned senere skal den anden 600 mg intramuskulære injektion administreres. Personer kan få den anden 600 mg opstartsinjektion op til 7 dage før eller efter den planlagte doseringsdato.

### Vedligeholdelsesindejektioner – med 2 måneders mellemrum

Efter den anden opstartsinjektion er den anbefalede vedligeholdelsesdosis af injektion til voksne én enkelt 600 mg intramuskulær injektion, som administreres hver anden måned. Personer kan få injektioner op til 7 dage før eller efter datoen for den planlagte injektion.

**Tabel 1 Anbefalet intramuskulær doseringsplan**

	Opstartsinjektioner (med én måneds mellemrum)	Vedligeholdelsesindejektioner (med 2 måneders mellemrum)
Lægemiddel	Direkte til injektion: måned 1 og 2 <u>eller</u> Efter oral indledning: måned 2 og 3	To måneder efter sidste opstartsinjektion og hver anden måned fremefter
Cabotegravir	600 mg	600 mg

### Glemte doser

Personer, der ikke møder op til et planlagt injektionsbesøg, skal revurderes for at sikre korrekt fortsat PrEP-behandling.

Hvis en forsinkelse på mere end 7 dage fra en planlagt injektionsdato ikke kan undgås, vil det være en glemt dosis, og derfor kan 30 mg cabotegravir tabletter bruges én gang dagligt i en periode på op til to måneder for at erstatte et planlagt injektionsbesøg. Den første dosis oral behandling skal tages cirka to måneder (+/- 7 dage) efter den sidste injektion med cabotegravir. Ved orale PrEP-perioder med en varighed på mere end to måneder anbefales et alternativt PrEP-regime.

Injektionsdoseringen skal genoptages på samme dag som den orale dosering fuldføres eller senest 3 dage derefter som anbefalet i tabel 2.

**Tabel 2 Doseringsanbefalinger for injektion efter glemte injektioner eller efter oral PrEP for at erstatte en injektion**

Glemte doser	
Tid siden sidste injektion	Anbefaling
Hvis den anden injektion glemmes, og perioden siden den første injektion er:	
≤ 2 måneder	Administrer én 600 mg injektion hurtigst muligt og fortsæt med injektionsdoseringsplanen hver 2. måned.

> 2 måneder	Genstart personen på én opstartsinjektion på 600 mg, efterfulgt af endnu en 600 mg opstartsinjektion én måned senere. Følg derefter injektionsdoseringsplanen hver anden måned.
<b>Hvis tredje eller efterfølgende injektioner glemmes, og perioden siden den forrige injektion er:</b>	
≤ 3 måneder	Administrer én 600 mg injektion hurtigst muligt og fortsæt med injektionsdoseringsplanen hver 2. måned.
> 3 måneder	Genstart personen på én opstartsinjektion på 600 mg, efterfulgt af endnu en 600 mg opstartsinjektion én måned senere. Følg derefter injektionsdoseringsplanen hver anden måned.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer. Der er utilstrækkelige data for anvendelse af cabotegravir hos personer på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Cabotegravir er ikke undersøgt hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C, [se pkt. 5.2]). Hvis cabotegravir administreres til en person med svært nedsat leverfunktion, skal det anvendes med forsigtighed.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  og ikke i dialyse [se pkt. 5.2]). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom, som er i nyresubstitutionsterapi. Da cabotegravir er mere end 99 % proteinbundet, forventes dialyse ikke at ændre eksponeringen for cabotegravir. Hvis cabotegravir administreres til en patient, der er i nyresubstitutionsterapi, skal det anvendes med forsigtighed.

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af cabotegravir hos børn og unge med en vægt på under 35 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Til intramuskulær anvendelse. Injektionerne skal administreres i ventroglutealområdet (anbefales, fordi det er placeret væk fra større nerver og blodkar) eller dorsoglutealområdet.

Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet injektion i et blodkar.

Når suspensionen er trukket op i sprøjten, skal injektionsvæsken administreres hurtigst muligt, men kan blive i sprøjten i op til 2 timer. Hvis lægemidlet bliver i sprøjten i mere end 2 timer, skal den fyldte sprøjte og injektionskanylen kasseres.

Ved administration af Apretude-injektionsvæske skal sundhedspersonen tage højde for patientens BMI (Body Mass Index) for at sikre, at injektionskanylens længde er tilstrækkelig til at nå gluteusmusklen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med ukendt eller positiv hiv-1-status (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig brug af rifampicin, rifapentin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin eller phenobarbital (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Samlet strategi for forebyggelse af hiv-1-infektion

Apretude er muligvis ikke altid effektiv til at forhindre hiv-1-infektion (se pkt. 5.1). Cabotegravirkoncentrationer forbundet med signifikant antiviral aktivitet ( $> 4\times$  proteinjusteret-hæmmende koncentration, PA-IC90, se pkt. 5.2.) opnås og opretholdes inden for timer efter påbegyndelse af oral indledning og inden for 7 dage fra den første injektion (uden oral indledning). Den nøjagtige tid fra initiering af Apretude for hiv-1 PrEP til maksimal beskyttelse mod hiv-1-infektion er ukendt.

Apretude skal anvendes til PrEP som en del af en samlet strategi til forebyggelse af hiv-1-infektion, herunder brugen af andre midler til forebyggelse af hiv-1 (f.eks. viden om hiv-1-status, regelmæssig testning for andre seksuelt overførte infektioner og brugen af kondom).

Apretude bør kun anvendes til at reducere risikoen for at få hiv-1 hos personer, som er bekræftet hiv-negative (se pkt. 4.3). Det bør testes igen, at personerne er hiv-negative ved hver efterfølgende injektion af Apretude. En kombineret antigen-/antistoftest såvel som en hiv-RNA-baseret test bør begge være negative. Ordinerende læger rådes til at udføre begge test, selvom resultatet af den hiv-RNA-baserede test vil blive tilgængelig efter cabotegravir injektion. Hvis en kombineret teststrategi, der inkluderer begge test, ikke er tilgængelig, bør testning følge lokale retningslinjer, under brug af Apretude.

Hvis der er kliniske symptomer i overensstemmelse med akut viral infektion, og der er mistanke om nylige ( $< 1$  måned) eksponeringer for hiv-1, skal hiv-1-status bekræftes igen.

##### Potentiel risiko for resistens

Der er en potentiel risiko for udvikling af resistens over for cabotegravir, hvis en person får hiv-1 enten før eller under brugen af Apretude eller efter seponering af Apretude (se Langtidsvirkende egenskaber af injektion med Apretude).

For at minimere denne risiko er det vigtigt at bekræfte vedkommendes status som hiv-1 negativ ved hver efterfølgende injektion af Apretude. En kombineret antigen-/antistoftest såvel som en hiv-RNA-baseret test bør begge være negative. Ordinerende læger rådes til at udføre begge test, selvom resultatet af den hiv-RNA-baserede test vil blive tilgængelig efter cabotegravir injektion. Hvis en kombineret teststrategi, der inkluderer begge test, ikke er tilgængelig, bør testning følge lokale retningslinjer.

Personer, der er diagnosticeret med hiv-1, bør straks påbegynde antiretroviral behandling (ART).

Apretude alene udgør ikke et komplet regime til behandling af hiv-1 og hiv-1-resistensmutationer er opstået hos nogle patienter med ikke-registreret hiv-1-infektion, som kun tog Apretude.

##### Vigtighed af overholdelse af doseringsplan

Patienter bør rådgives regelmæssigt om nøje at overholde den anbefalede orale indlednings- og injektionsdoseringsplan for at reducere risikoen for hiv-1 infektion og potentiel udvikling af resistens.

##### Langtidsvirkende egenskaber af injektion med Apretude

Restkoncentrationer af cabotegravir kan forblive i det systemiske kredsløb hos patienter i længere perioder (op til 12 måneder eller længere), og derfor bør depotegenskaberne ved Apretude-injektionsvæske tages i betragtning, når lægemidlet seponeres, og alternative ikke-langtidsvirkende former for PrEP tages, så længe som eller på et hvilket som helst tidspunkt risikoen for at få hiv er til stede i månederne efter seponering af Apretude (se pkt. 5.2).

Sundhedspersoner bør diskutere benefit/risk-forholdet ved at bruge Apretude hos kvinder i den fertile alder eller under graviditet (se pkt. 4.6).

#### Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med andre integrasehæmmere, herunder cabotegravir. Disse reaktioner var kendetegnet ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organ dysfunktion, herunder leverskader. Apretude og andre mistænkte lægemidler skal omgående seponeres, hvis der udvikles tegn eller symptomer på overfølsomhedsreaktioner (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, vabler, orale læsioner, konjunktivitis, ansigtsødem, hepatitis, eosinofili eller angioødem). Den kliniske status, inklusive måling af leveraminotransferaser, bør overvåges, og passende behandling indledes (se pkt. 4.2, Langtidsvirkende egenskaber af injektion med Apretude og 4.8).

#### Hepatotoksicitet

Der er rapporteret om hepatotoksicitet hos et begrænset antal patienter, der fik cabotegravir med eller uden kendt eksisterende leversygdom (se pkt. 4.8). Administration af oral indledning med cabotegravir blev anvendt i kliniske studier som hjælp til at identificere personer, der kan være i risiko for hepatotoksicitet.

Klinisk og laboratoriemæssig overvågning anbefales, og behandlingen med Apretude bør ophøre, og personerne håndteres som klinisk indicerede, hvis hepatotoksicitet bekræftes (se Langtidsvirkende egenskaber af injektion med Apretude).

#### Unge

Selv mordstanker og selvmordsforsøg er blevet rapporteret med cabotegravir, især hos personer med allerede eksisterende psykiatrisk sygdom (se pkt. 4.8). Selvom kliniske studier ikke viste en øget forekomst af psykiatrisk sygdom hos unge sammenlignet med voksne forsøgspersoner, i betragtning af den unges sårbarhed, bør unge rådgives før ordination og periodisk, mens de får Apretude, og behandles som klinisk indiceret.

#### Interaktioner med lægemidler

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Apretude injektionsvæske sammen med lægemidler, der kan reducere dets eksponering (se pkt. 4.5).

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Andre lægemidlers indvirkning på farmakokinetikken af cabotegravir

Cabotegravir metaboliseres primært via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 og i mindre udstrækning via UGT1A9. Lægemidler, som er stærke induktorer af UGT1A1 eller UGT1A9, forventes at reducere plasmakoncentrationerne af cabotegravir, hvilket medfører manglende effekt (se pkt. 4.3 og tabel 3 nedenfor). Hos personer med beskeden UGT1A1-metabolisme, der repræsenterer en maksimal klinisk UGT1A1-hæmning, steg gennemsnitligt AUC,  $C_{\max}$  og  $C_{\text{tau}}$  for oral cabotegravir med op til 1,5 gange. Der er ingen anbefalinger om dosisjustering for Apretude ved tilstedeværelse af UGT1A1-hæmmere.

Cabotegravir er et substrat af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP), men på grund af dets høje permeabilitet forventes ingen ændring af absorptionen ved samtidig administration med hverken P-gp eller BCRP-hæmmere.

#### Cabotegravirs indvirkning på farmakokinetikken af andre lægemidler

*In vivo* havde cabotegravir ingen indvirkning på midazolam, en cytokrom P450 (CYP) 3A4-probe. *In vitro* inducerede cabotegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

*In vitro* hæmmede cabotegravir organiske aniontransportere (OAT) 1 ( $IC_{50}=0,81 \mu\text{m}$ ) og OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu\text{m}$ ). Derfor anbefales forsigtighed ved samtidig dosering af lægemidler med OAT1/3-substrat med smalt terapeutisk indeks (f.eks. methotrexat).

På baggrund af *in vitro*- og den kliniske lægemiddelinteraktionsprofil forventes cabotegravir ikke at ændre koncentrationen af andre anti-retrovirale lægemidler, herunder proteasehæmmere, nukleosid revers transkriptasehæmmere, non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, integrasehæmmere, entryhæmmere og ibalizumab.

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med cabotegravir injektionsvæske. Lægemiddelinteraktionsdataene angivet i tabel 3 er indhentet fra studier med oral cabotegravir (stigning er angivet som " $\uparrow$ ", fald som " $\downarrow$ ", ingen ændring som " $\leftrightarrow$ ", arealet under koncentrations-tidskurven som "AUC", den observerede maksimumkoncentration som " $C_{\text{max}}$ ", og koncentrationen ved slutningen af doseringsinterval som " $C_{\text{t}}$ ").

**Tabel 3 Lægemiddelinteraktioner**

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>Hiv-1-antiretrovirale lægemidler</i>		
Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer: Etravirin	Cabotegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 1 % $C_{\text{max}}$ $\uparrow$ 4 % $C_{\text{t}}$ $\leftrightarrow$ 0 %	Etravirin ændrede ikke cabotegravirs plasmakoncentration i signifikant grad. Dosisjustering af Apretude er ikke nødvendig ved initiering af injektioner efter brug af etravirin.
Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer: Rilpivirin	Cabotegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 12 % $C_{\text{max}}$ $\uparrow$ 5 % $C_{\text{t}}$ $\uparrow$ 14 %  Rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow$ 1 % $C_{\text{max}}$ $\downarrow$ 4 % $C_{\text{t}}$ $\downarrow$ 8 %	Rilpivirin ændrede ikke plasmakoncentrationen af cabotegravir signifikant eller omvendt. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Apretude eller rilpivirin ved samtidig administration.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir $\downarrow$	Metaboliske inducere kan nedsætte plasmakoncentrationen af cabotegravir signifikant. Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Cabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 59 % $C_{\text{max}}$ $\downarrow$ 6 %	Rifampicin nedsatte signifikant plasmakoncentrationen af cabotegravir, hvilket sandsynligvis medfører tab af terapeutisk effekt. Doseringsanbefalinger for samtidig administration af Apretude og rifampicin er ikke fastlagt, og samtidig administration af Apretude og rifampicin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kan nedsætte plasmakonzentrationen af cabotegravir signifikant. Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C <sub>max</sub> ↓ 17 % C <sub>τ</sub> ↓ 26 %	Når rifabutin påbegyndes før eller samtidig med den første opstartsinjektion med cabotegravir, er den anbefalede doseringsplan for cabotegravir en 600 mg injektion efterfulgt af en anden 600 mg initieringsinjektion 2 uger senere og derefter hver måned, samtidig med rifabutin.  Når rifabutin påbegyndes på tidspunktet for den anden opstartsinjektion eller senere, er den anbefalede doseringsplan 600 mg månedligt, samtidig med rifabutin.  Efter ophør med rifabutin er den anbefalede doseringsplan for cabotegravir 600 mg hver 2. måned.
<i>Orale kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 8 % C <sub>τ</sub> ↔ 0 %  LNG ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 7 %	Cabotegravir ændrede ikke signifikant plasmakonzentrationen af ethinylestradiol og levonorgestrel i et klinisk relevant omfang. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontraceptiva ved samtidig administration med Apretude.

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør rådgives om karakteristika for depotegenskaberne ved injektion af cabotegravir. Hvis en kvinde planlægger graviditet, skal fordelene og risikoen ved at starte på/fortsætte med PrEP med Apretude diskuteres (se pkt. 4.4).

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af cabotegravir til gravide kvinder. Virkningen af cabotegravir på human graviditet er ukendt.

Cabotegravir var ikke teratogent i et dyreforsøg med drægtige rotter og kaniner, men eksponeringer, der var højere end den terapeutiske dosis, udviste reproduktionstoksicitet hos dyr (se pkt. 5.3). Relevansen for human graviditet er ukendt.

Apretude injektionsvæske bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

Cabotegravir er blevet påvist i systemiske kredsløb i op til 12 måneder eller længere efter en injektion, og derfor bør der tages hensyn til potentialet for føtal eksponering under graviditet (se pkt. 4.4).



## Amning

På baggrund af dyredata forventes det, at cabotegravir udskilles i human mælk, selvom dette ikke er bekræftet hos mennesker. Cabotegravir kan være til stede i human mælk i op til 12 måneder eller længere efter den sidste injektion med Apretude.

Det anbefales, at kvinder kun ammer deres spædbørn, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for spædbarnet.

## Fertilitet

Der foreligger ingen data om cabotegravirs indvirkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. I dyreforsøg er der ikke set nogen indvirkning af cabotegravir på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Personerne skal informeres om, at der er rapporteret svimmelhed, døsighed og træthed under behandling med injektion af Apretude. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Apretude injektionsvæske bør tages i betragtning ved overvejelse af patientens evne til at føre motorkøretøj, cykle og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i HPTN 083 var: Reaktioner på injektionsstedet (82 %), hovedpine (17 %), og diarré (14 %).

De hyppigst rapporterede bivirkninger i HPTN 084 var: Reaktioner på injektionsstedet (38 %), hovedpine (23 %) og stigninger i transaminaser (19 %).

#### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Der blev identificeret bivirkninger for cabotegravir fra sammenlagte analyser fra kliniske studier i fase III, HPTN 083 og HPTN 084 og data fra efter markedsføringen. I HPTN 083 var mediantiden på behandling med et blindet studiemedicin 65 uger og 2 dage (1 dag til 156 uger og 1 dag) med en samlet eksponering for cabotegravir på 3 270 personår. I HPTN 084 var mediantiden på behandling med et blindet studiemedicin 64 uger og 1 dag (1 dag til 153 uger og 1 dag) med en samlet eksponering for cabotegravir på 1 920 personår.

De bivirkninger, der som minimum anses for muligvis at være relateret til cabotegravir hos voksne og unge er anført i tabel 4 efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ), meget sjælden ( $< 1/10000$ ).

**Tabel 4 Liste over bivirkninger i tabelform<sup>1</sup>**

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Hyppighedskategori	Bivirkninger
Immunsystemet	Ikke almindelig	Hypersensitivitet* <sup>6</sup>
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Unormale drømme Insomni Depression

		Angst
	Ikke almindelig	Selvmondsforsøg <sup>6</sup> , selvmordstanker <sup>6</sup> (særligt hos personer med allerede eksisterende psykiatrisk sygdom)
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Døsighed Vasovagale reaktioner (som reaktion på injektioner)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré
	Almindelig	Kvalme Mavesmerter <sup>2</sup> Flatulens Opkastning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt <sup>3</sup>
	Ikke almindelig	Urticaria* <sup>6</sup> Angioødem* <sup>6</sup>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi <sup>5</sup> Reaktioner på injektionsstedet <sup>4</sup> (smerte og ømhed, knuder, induration)
	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet <sup>4</sup> (hævelse, blå mærker, erytem, varme, pruritus, nedsat følesans) Træthed Utilpashed
	Ikke almindelig	Reaktioner på injektionsstedet <sup>4</sup> (hæmatom, misfarvning, absces)
Undersøgelser	Meget almindelig	Stigning i transaminaser
	Ikke almindelig	Vægtstigning Forhøjet bilirubin i blodet

<sup>1</sup> Bivirkningernes hyppighed er baseret på alle rapporterede forekomster af bivirkninger og er ikke begrænset til dem, der som minimum anses for muligvis at være relateret af investigator.

<sup>2</sup> Abdominalsmarter omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: smerter i den øvre del af abdomen og mavesmerter.

<sup>3</sup> Udslæt omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: udslæt, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, morbilliformt udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt.

<sup>4</sup> ISR anført i tabellen er set hos 2 eller flere deltagere.

<sup>5</sup> Pyreksi omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: pyreksi og varm fornemmelse. Størstedelen af bivirkninger i form af pyreksi blev rapporteret inden for en uge efter injektionerne.

<sup>6</sup> Denne bivirkning blev identificeret ved rapportering efter markedsføring. Hyppighedskategorien er baseret på patienter, der fik cabotegravir i randomiserede kliniske studier.

\*Se pkt. 4.4

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Lokale reaktioner på injektionsstedet (ISR)*

I HPTN 083 ophørte 2 % af deltagerne med cabotegravir på grund af ISR. Ud af 20286 injektioner blev der rapporteret 8900 ISR. I alt 2117 deltagere modtog mindst én injektion. Af de 1740 (82 %) deltagere, der oplevede mindst én ISR, var den maksimale sværhedsgrad af ISR rapporteret mild (grad 1, 34 % af deltagerne) moderat (grad 2, 46 % af deltagerne) eller svær (grad 3, 3 % af deltagerne). Medianvarigheden af de samlede ISR-bivirkninger var 4 dage. Andelen af deltagere, der rapporterede ISR ved hvert besøg, og sværhedsgraden af ISR faldt over tid.

I HPTN 084 ophørte ingen deltagere med cabotegravir på grund af ISR. Ud af 13068 injektioner blev der rapporteret 1171 ISR.

I alt 1519 deltagere modtog mindst én injektion. Af de 578 (38 %) deltagere, der oplevede mindst én ISR var den maksimale sværhedsgrad af ISR rapporteret mild (grad 1, 25 % af deltagerne) moderat (grad 2, 13 % af deltagerne) eller svær (grad 3, <1 % af deltagerne). Medianvarigheden af de samlede ISR-bivirkninger var 8 dage. Andelen af deltagere, der rapporterede ISR ved hvert besøg, og sværhedsgraden af ISR faldt generelt over tid.

### *Vægtstigning*

Ved tidspunkterne i uge 41 og uge 97 i HPTN 083, fik deltagere, der modtog cabotegravir, en median stigning på henholdsvis 1,2 kg (Interkvartil interval [IQR] -1,0; 3,5; n=1623 og 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9; n=601) i vægt fra baseline. Deltagerne i gruppen tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) fik en median stigning på henholdsvis 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4; n=1611) og 1,0 kg (IQR -1,9; 4,0; n=598) i vægt fra baseline.

Ved tidspunkterne i uge 41 og uge 97 i HPTN 084, fik deltagere, der modtog cabotegravir, en median stigning på henholdsvis 2,0 kg (Interkvartil interval [IQR] 0,0; 5,0; n=1151) og 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0; n=216) i vægt fra baseline. Deltagerne i gruppen tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) fik en median stigning på henholdsvis 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0; n=1131) og 3,0 kg (IQR -1,0; 6,0; n=218) i vægt fra baseline.

### *Ændringer i kemiske laboratorieparametre*

I både HPTN 083 og HPTN 084 blev det observeret, at en tilsvarende andel af deltagerne i cabotegravir- og TDF/FTC-grupperne havde forhøjede niveauer af levertransaminaser (ALT/AST), og de maksimale stigninger post-baseline var for det meste grad 1 og 2. I HPTN 083, blev antallet af deltagere i cabotegravir- vs. TDF/FTC-grupperne, som oplevede maksimal post-baseline grad 3 eller 4 ALT-niveauer, henholdsvis 40 (2 %) vs. 44 (2 %) og grad 3 eller 4 AST-niveauer var 68 (3 %) vs. 79 (3 %). I HPTN 084 var antallet af deltagere i cabotegravir vs. TDF/FTC-grupperne, som oplevede maksimale post-baseline grad 3 eller 4 ALT-niveauer henholdsvis 12 (< 1 %) vs. 18 (1 %) og grad 3 og 4 AST-niveauer var 15 (< 1 %) vs. 14 (1 %).

Nogle få deltagere i både cabotegravir- og TDF/FTC-grupperne havde bivirkninger i form af stigninger i AST eller ALT, hvilket resulterede i seponering af studiemedicin. I HPTN 083 var antallet af deltagere i cabotegravir- vs. TDF/FTC-grupperne, der fik seponeret behandlingen på grund af stigninger i ALT, var: 29 (1 %) vs. 31 (1 %) og på grund af stigninger i AST var henholdsvis 7 (< 1 %) vs. 8 (< 1 %). I HPTN 084 var antallet af deltagere i cabotegravir vs. TDF/FTC-grupperne, som diskontinuerede på grund af øget ALAT, 12 (1 %) vs. 15 (< 1 %), og der var ingen diskontinueringer på grund af øget ASAT.

### Unge

Baseret på data fra to åbne kliniske multicenterstudier med 64 ikke-hiv-inficerede unge i risikogruppen (under 18 år og med en kropsvægt  $\geq$  35 kg ved inklusionstidspunktet), der fik cabotegravir, blev der ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer hos unge sammenlignet med sikkerhedsprofilen etableret hos voksne, der modtog cabotegravir for hiv-1 PrEP i studierne HPTN 083 og HPTN 084.

Baseret på data fra analysen i uge 16 af MOCHA-studiet af 23 hiv-inficerede unge (med en alder på mindst 12 år og en vægt på 35 kg), som modtog baggrundsbehandling med antiretroviral

kombinationsbehandling, blev der ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer hos unge ved tilføjelse af oral cabotegravir efterfulgt af injicerbar cabotegravir (n=8) sammenlignet med sikkerhedsprofilen etableret med cabotegravir hos voksne (se pkt. 5.1).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med Apretude. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

Cabotegravir er kendt for i høj grad at være proteinbundet i plasma; derfor er det usandsynligt, at dialyse kan hjælpe med at fjerne lægemidlet fra kroppen. Ved håndtering af overdosering med Apretude injektionsvæske skal der tages højde for den forlængede eksponering for lægemidlet efter en injektion (se pkt. 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, integrasehæmmer, ATC-kode: J05AJ04.

#### Virkningsmekanisme

Cabotegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde til det aktive sted på integrasen og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Cabotegravir udviste antiviral aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv-1 med gennemsnitlig koncentration af cabotegravir, der er nødvendige for at reducere viral replikation med 50 procent ( $EC_{50}$ ) værdier på 0,22 nM i de mononukleære celler i det perifere blod (PBMC'er), 0,74 nM i 293T-celler og 0,57 nM i MT-4-celler. Cabotegravir viste antiviral aktivitet i cellekultur mod et panel af 24 kliniske hiv-1-isolater (tre i hver gruppe af M-grupper A, B, C, D, E, F og G, og 3 i gruppe O) med  $EC_{50}$  værdier varierende fra 0,02 nM til 1,06 nM for hiv-1. Cabotegravir  $EC_{50}$  værdier mod tre kliniske hiv-2-isolater varierende fra 0,10 nM til 0,14 nM.

##### *Antiviral aktivitet i kombination med andre lægemidler*

Ingen lægemidler med iboende anti-hiv-aktivitet var antagonistiske over for cabotegravirs antiretrovirale aktivitet (*der blev udført in vitro*-vurderinger i kombination med rilpivirin, lamivudin, tenofovir og emtricitabin).

##### *Resistens in vitro*

Isolation fra vildtype hiv-1 og aktivitet mod resistente stammer: Der blev ikke observeret virusser med > 10 gange stigning i cabotegravir  $EC_{50}$  i løbet af den 112 dages passage af stamme IIIB. Følgende integrase (IN)-mutationer fremkom efter passage af vildtype hiv-1 (med T124A-polymorfisme) ved tilstedeværelse af cabotegravir: Q146L (interval på 1,3-4,6 gange stigning), S153Y (interval på 2,8-8,4 gange stigning) og I162M (2,8 gange stigning). Som bemærket ovenfor er detektion af T124A selektion af præeksisterende minoritetsvariant, der ikke har nogen differentiel følsomhed over for

cabotegravir. Der blev ikke selekteret nogen aminosyresubstitutioner i integraseregionen ved passage af vildtype hiv-1 NL-432 ved tilstedeværelse af 6,4 nM cabotegravir til og med dag 56.

Blandt de multiple mutanter blev ændringer flest gange observeret med mutanter, der indeholdt Q148K eller Q148R. E138K/Q148H resulterede i et 0,92-gange fald i følsomhed over for cabotegravir, men E138K/Q148R resulterede i et 12-gange fald i følsomhed, og E138K/Q148K resulterede i et 81-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. G140C/Q148R og G140S/Q148R resulterede i et henholdsvis 22- og 12-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. Mens N155H ikke ændrede følsomheden over for cabotegravir, resulterede N155H/Q148R i et 61-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. Andre multiple mutanter, som resulterede i et FC mellem 5 og 10, er: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

### *Resistens in vivo*

#### *HPTN 083*

I den primære analyse af HPTN 083-studiet var der 13 incidente infektioner i cabotegravir armen og 39 incidente infektioner i tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC)-armen. I cabotegravirarmen forekom der 5 incidente infektioner ved modtagelse af cabotegravir PrEP-injektioner, hvoraf 4 deltagere fik rettidige injektioner, og 1 deltager fik én injektion uden for planen. Fem incidente infektioner forekom  $\geq 6$  måneder efter den sidste dosis cabotegravir PrEP. Tre incidente infektioner forekom under den orale indledningsperiode.

Hiv-genotypebestemmelse og fænotypebestemmelse blev forsøgt ved det første besøg, hvor hiv-virusmængden var  $> 500$  kopier/ml. Af de 13 incidente infektioner i cabotegravir armen fik 4 deltagere INSTI-resistensmutationer. I TDF/FTC-armen inkluderede de 4 deltagere med NRTI-resistens (herunder 3, der havde multiklasseresistens) 3 med M184V/I og én med K65R.

Ingen af de 5 deltagere, der blev inficeret efter længere tids afbrydelse af administrationen af cabotegravir, havde INSTI-resistensmutationer. Hverken genotype eller fænotype kunne genereres for en af de 5 deltagere med kun 770 kopier/ml hiv-1-RNA. Integrasefænotype kunne ikke genereres for én af de resterende 4 deltagere. De resterende 3 deltagere bevarede følsomhed over for alle INSTI'er.

Tre deltagere blev inficeret under den orale indledningsfase inden modtagelse af injektioner med cabotegravir. Én deltager med ikke-detekterbare cabotegravir-niveauer i plasma havde ingen INSTI-resistensmutationer og var modtagelig for alle INSTI'er. To deltagere med detekterbare cabotegravirkoncentrationer i plasma havde INSTI-resistensmutationer. Den første deltager havde INSTI-resistensmutationerne E138E/K, G140G/S, Q148R og E157Q. Integrasefænotype kunne ikke genereres. Den anden deltager havde INSTI-resistensmutationerne E138A og Q148R. Denne virus var resistent over for cabotegravir (ændring = 5,92), men modtagelig for dolutegravir (ændring = 1,69).

Fem deltagere fik hiv-1 på trods af rettidige injektioner med cabotegravir til 4 deltagere og en injektion uden for planen til én deltager. To deltagere havde for lav virusmængde til analyse. Den tredje deltager havde ingen INSTI-resistensmutationer ved første viræmiske besøg (uge 17), men havde R263K 112 og 117 dage senere. Mens fænotype ikke kunne bestemmes 112 dage senere, viste fænotype på dag 117, at denne virus var modtagelig over for både cabotegravir (ændring = 2,32) og dolutegravir (ændring = 2,29). Den fjerde deltager havde INSTI-resistensmutationerne G140A og Q148R. Fænotype viste resistens over for cabotegravir (ændring = 13), men følsomhed over for dolutegravir (ændring = 2,09). Den femte deltager havde ingen INSTI-resistensmutationer.

Ud over de 13 incidente infektioner var yderligere én deltager hiv-1-inficeret ved tilmelding og havde ingen INSTI-resistensmutationer på det tidspunkt, men 60 dage senere blev INSTI-resistensmutation E138K og Q148K påvist. Fænotype kunne ikke genereres.

Efter den primære analyse blev der udført udvidet retrospektiv virologisk testning for bedre at karakterisere timingen af hiv-1-infektioner. Det resulterede i, at én af de 13 incidente infektioner hos en deltager, der fik rettidige cabotegravir injektioner, blev fastlagt til at være en udbredt infektion.

#### *HPTN 084*

I den primære analyse af HPTN 084-studiet var der 4 incidente infektioner i cabotegravir armen og 36 incidente infektioner i TDF/FTC-armen.

I cabotegravir armen forekom der 2 incidente infektioner ved samtidig behandling med injektioner. Én deltager havde 3 forsinkede cabotegravir injektioner, og ingen af deltagerne havde adhærens over for oralt cabotegravir.

To incidente infektioner opstod efter den sidste dosis oral cabotegravir. Ingen af deltagerne havde adhærens over for oral cabotegravir. Det første hiv-positive besøg fandt sted ca. 11 uger efter inklusion i studiet for den ene deltager og 57 uger efter inklusion i studiet for den anden.

Hiv-genotypebestemmelse blev forsøgt ved det første besøg, hvor hiv-virusmængden var > 500 kopier/ml (første viræmiske besøg). Hiv-genotyperesultater var tilgængelige for 3 ud af de 4 deltagere i cabotegravir armen. Der blev ikke påvist væsentlige INSTI-resistensmutationer.

Hiv-genotyperesultater var tilgængelige for 33 ud af de 36 incidente infektioner i TDF/FTC-gruppen. En deltager havde en væsentlig NRTI-mutation (M184V). Denne deltager havde også NNRTI-resistens med mutationen K103N. Ni andre deltagere havde NNRTI-resistens (7 havde K103N, alene eller med E138A eller P225H, 1 havde K101E alene, og 1 havde E138K alene).

Efter den primære analyse blev der udført udvidet retrospektiv virologisk testning for bedre at karakterisere timingen af hiv-1-infektioner. Det resulterede i, at 1 af de 4 incidente hiv-1-infektioner hos deltagere, der fik cabotegravir, blev fastlagt til at være en allerede tidligere opstået (prevalent) infektion.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af cabotegravir for PrEP er blevet evalueret i to randomiserede (1:1), dobbeltblindede, toarmede kontrollerede multicenter studier. Virkningen af cabotegravir blev sammenlignet med daglig oral tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC).

Deltagere randomiseret til at modtage cabotegravir initieret oral indledning med én 30 mg cabotegravir tablet og en placebotablet dagligt i op til 5 uger, efterfulgt af intramuskulær (i.m.) cabotegravir injektion (en enkelt 600 mg injektion efter 1 og 2 måneder og hver anden måned efterfølgende samt en daglig placebotablet. Deltagere randomiseret til at modtage TDF/FTC-initieret oral TDF 300 mg/FTC 200 mg og placebo i op til 5 uger, efterfulgt af oral TDF 300 mg/FTC 200 mg dagligt og placebo (i.m.) injektion (3 ml, 20 % lipid-injicerbar emulsion efter 1 og 2 måneder og hver anden måned efterfølgende).

#### *HPTN 083*

I HPTN 083, et non-inferiority studie, blev 4 566 ciskønnede mænd og transkønnede kvinder, som har sex med mænd, randomiseret 1:1 og modtog enten cabotegravir (n=2 281) eller TDF/FTC (n=2 285) som blinde studielægemidler op til uge 153.

Ved baseline var medianalderen for deltagerne 26 år, 12 % var transkønnede kvinder, 72 % var ikke-hvide, 67 % var < fyldt 30 år og < 1 % var over 60 år.

Det primære endepunkt var frekvensen af incidente hiv-infektioner blandt deltagere randomiseret til oral cabotegravir og injektioner med cabotegravir sammenlignet med oral TDF/FTC (korrigeret for tidlig seponering). Den primære analyse viste superioriteten for cabotegravir sammenlignet med TDF/FTC med en 66 % reduktion af risikoen for at få en incident hiv-1-infektion, hazard ratio (95 % CI) 0,34 (0,18; 0,62). Yderligere testning viste at yderligere én af infektionerne på cabotegravir var

prevalent, hvilket medførte en 69 % reduktion af risikoen for en incident hiv-1-infektion i forhold til TDF/FTC (se tabel 5).

**Tabel 5 Primært effektendepunkt: Sammenligning af hyppighed for hiv-infektioner i randomiseret fase i HPTN 083 (mITT, udvidet retrospektiv virologisk testning)**

	<b>Cabotegravir (N=2 278)</b>	<b>TDF/FTC (N=2 281)</b>	<b>Superioritet P-værdi</b>
Personår	3211	3193	
Incidente hiv-1-infektioner (incidensrate pr. 100 personår)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Hazard ratio (95 % CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

<sup>1</sup>Efter den primære analyse blev der udført udvidet retrospektiv virologisk testning for bedre at karakterisere timingen af hiv-1-infektioner. Det resulterede i, at én af de 13 incidente hiv-1-infektioner på cabotegravir blev fastlagt til at være en prevalent infektion. Den oprindelige hazard ratio (95 % CI) fra den primære analyse er 0,34 (0,18; 0,62).

Resultaterne fra alle undergruppeanalyser var i overensstemmelse med den overordnede beskyttende effekt med en lavere hændelsesrate for hiv-1-infektioner observeret for deltagere randomiseret til cabotegravirgruppen sammenlignet med deltagere randomiseret til TDF/FTC-gruppen (se tabel 6).

**Tabel 6 Hyppighed for hændelse af hiv-1-infektion efter undergruppe i HPTN 083 (mITT, udvidet retrospektiv virologisk testning)**

<b>Undergruppe</b>	<b>Cabotegravir incidens pr. 100 personår</b>	<b>Cabotegravir personår</b>	<b>TDF/FTC incidens pr. 100 personår</b>	<b>TDF/FTC- personår)</b>	<b>HR (95 % CI)</b>
<b>Alder</b>					
< 30 år	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 år	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Køn</b>					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Race (USA)</b>					
Sort	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Ikke-sort	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Region</b>					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinamerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Asien	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= Ciskønnede mænd, der har sex med mænd

TGW = Transkønnede kvinder, der har sex med mænd

#### *HPTN 084*

I HPTN 084, et superioritetsstudie, blev 3224 ciskønnede kvinder randomiseret 1:1 og modtog enten cabotegravir (n=1 614) eller TDF/FTC (n=1 610) som blindet studielægemiddel op til uge 153.

Ved baseline var medianalderen for deltagerne 25 år, > 99 % var ikke-hvide, > 99 % var ciskønnede kvinder og 49 % var < 25 år gamle, og der var en maksimumsalder på 45 år.

Det primære endepunkt var frekvensen af incidente hiv-infektioner blandt deltagere randomiseret til oral cabotegravir og injektioner med cabotegravir sammenlignet med oral TDF/FTC (korrigeret for tidlig seponering). Den primære analyse viste superioritet ( $p < 0,0001$ ) for cabotegravir sammenlignet med TDF/FTC med en 88 % reduktion af risikoen for at få en incident hiv-1-infektion, hazard ratio (95 % CI) 0,12 (0,05; 0,31). Yderligere testning viste, at 1 af infektionerne i cabotegravir armen var prevalent, hvilket medførte en 90 % reduktion af risikoen for en incident hiv-1-infektion i forhold til TDF/FTC (se tabel 7).

**Tabel 7 Primært effektendepunkt i HPTN 084: Sammenligning af hyppighed for hiv-infektioner i randomiseret fase (mITT, udvidet retrospektiv virologisk testning)**

	<b>Cabotegravir (N=1 613)</b>	<b>TDF/FTC (N=1 610)</b>	<b>Superioritet P-værdi</b>
<b>Personår</b>	1960	1946	
Incidente hiv-1-infektioner (incidensrate pr. 100 personår)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Hazard ratio (95 % CI)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

<sup>1</sup>Efter den primære analyse blev der udført udvidet retrospektiv virologisk testning for bedre at karakterisere timingen af hiv-1-infektioner. Det resulterede i, at 1 af de 4 incidente hiv-1-infektioner hos deltagere, der fik cabotegravir, blev fastlagt til at være en prevalent infektion. Den oprindelige hazard ratio korrigeret for tidlig seponering (95 % CI) fra den primære analyse er 0,12 (0,05; 0,31).

Resultaterne fra alle undergruppeanalyser var i overensstemmelse med den overordnede beskyttende effekt med en lavere hændelsesrate for hiv 1-infektioner observeret for deltagere randomiseret til cabotegravirgruppen sammenlignet med deltagere randomiseret til TDF/FTC-gruppen (se tabel 8).

**Tabel 8 Hyppighed for incidens af hiv-1-infektion efter undergruppe i HPTN 084 (mITT, udvidet retrospektiv virologisk testning)**

<b>Undergruppe</b>	<b>Cabotegravir incidens pr. 100 personår</b>	<b>Cabotegravir personår</b>	<b>TDF/FTC incidens pr. 100 personår</b>	<b>TDF/FTC- personår</b>	<b>HR (95 % CI)</b>
<b>Alder</b>					
< 25 år	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 år	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>BMI</b>					
< 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)

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med injektioner af Apretude hos børn under 12 år til forebyggelse af hiv-1-infektion.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Cabotegravirs farmakokinetik er omtrent den samme hos raske frivillige og hiv-inficerede forsøgspersoner. Den farmakokinetiske variabilitet af cabotegravir er moderat til høj. Blandt hiv-inficerede forsøgspersoner, der deltog i fase III-studier varierede inter-individ-CVb% for  $C_{\text{tau}}$  fra 39 til 48 %. Højere variabilitet mellem forsøgspersonerne, der varierede fra 65 til 76 %, blev observeret ved enkelt dosis-administration af langtidsvirkende cabotegravir injektionsvæske.

**Tabel 9 Farmakokinetiske parametre efter oral cabotegravir én gang dagligt og initiering og**



## hver anden måned som fortsættelse af intramuskulære injektioner hos voksne

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk middel (5., 95. percentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg•t/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Oral indledning (frivillig)	30 mg dagligt	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Initial injektion <sup>4</sup>	600 mg i.m. Initial dosis	1591 (714, 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injektion hver 2. måned <sup>5</sup>	600 mg i.m. hver 2. måned	3764 (2 431, 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

<sup>1</sup> Værdierne af de farmakokinetiske parametre var baseret på individuelle post-hoc-estimer fra den farmakokinetiske populationsmodel for personer i fase III-behandlingsstudier.

<sup>2</sup> tau er doseringsinterval: 24 timer for oral administration; 1 måned for den initiale injektion og 2 måneder for hver 2 måneder for i.m. injektioner af injicerbar suspension i depotformulering.

<sup>3</sup> Oral indledningsfarmakokinetiske værdier repræsenterer steady-state

<sup>4</sup> Initial injektion C<sub>max</sub>-værdier reflekterer primært værdier efter oral dosering, da den initiale injektion blev administreret samme dag som den sidste orale dosis. AUC<sub>(0-tau)</sub> og C<sub>tau</sub>-værdierne afspejler dog den initiale injektion. Ved administration til hiv-inficerede modtagere (n = 110) uden oral indledning var den observerede geometriske middelværdi for cabotegravir (5., 95. percentil) C<sub>max</sub> (1 uge post-initial-injektion) 1,89 mcg/ml (0,438; 5,69) og C<sub>tau</sub> 1,43 mcg/ml (0,403; 3,90).

<sup>5</sup> Farmakokinetiske værdier repræsenterer steady-state.

### Absorption

Cabotegravir injektionsvæske udviser absorptionsbegrænset farmakokinetik, hvilket skyldes langsom absorption af cabotegravir fra glutealmusklen til det systemiske kredsløb, som resulterer i vedholdende plasmakoncentrationer. Efter en enkelt 600 mg intramuskulær dosis er cabotegravirkoncentrationer i plasma detekterbare den første dag med median cabotegravirkoncentrationer 4 timer efter dosis på 0,290 µg/ml, hvilket er over *in-vitro* PA-IC90 på 0,166 µg/ml, og når en maksimal plasmakoncentration med en median T<sub>max</sub> på 7 dage. Målkoncentrationer opnås efter den første intramuskulære (i.m.) injektion (se tabel 9). Cabotegravir er blevet påvist i plasma i op til 52 uger eller længere efter administration af en enkelt injektion.

### Fordeling

Cabotegravir er i høj grad bundet (ca. > 99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Efter administration af orale tabletter var det gennemsnitlige tilsyneladende orale fordelingsvolumen (V<sub>z</sub>/F) i plasma 12,3 l. Hos mennesker var estimatet af cabotegravir i plasma V<sub>c</sub>/F 5,27 l og V<sub>p</sub>/F var 2,43 l. Disse volumenestimer, sammen med antagelsen af høj F, tyder på nogen fordeling af cabotegravir til det ekstracellulære rum.

Cabotegravir er til stede i genitalorganerne hos kvinder og mænd efter en enkelt 600 mg i.m. injektion, som observeret i et studie af raske deltagere (n=15). Median cabotegravirkoncentrationer på dag 3 (den tidligste farmakokinetiske vævsprøve) var 0,49 µg/ml i cervikalt væv, 0,29 µg/ml i cervicovaginal væske, 0,37 µg/ml i vaginalt væv, 0,32 µg/ml i rektalt væv og 0,69 µg/ml i rektal væske, hvilket er over *in vitro* PA-IC90.

*In vitro* var cabotegravir ikke substrat for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk kationtransporter (OCT1).

### Biotransformation

Cabotegravir metaboliseres primært af UGT1A1 med en mindre UGT1A9-komponent. Cabotegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma og repræsenterer >90 % af totalt radioaktivt kulstof i plasma. Efter oral administration til mennesker elimineres cabotegravir primært gennem

metabolisme; renal elimination af uomdannet cabotegravir er lav ( $< 1\%$  af dosen). 47 % af den samlede orale dosis udskilles som uomdannet cabotegravir i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet lægemiddel eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. Cabotegravir blev observeret værende til stede i prøver af duodenal galde. Glukuronid-metabolitten var også til stede i nogle, men ikke alle prøver af duodenal galde. 27 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen, primært som glukuronidmetabolit (75 % af radioaktivitet i urinen, 20 % af den samlede dosis).

Cabotegravir er ikke en klinisk relevant hæmmer af følgende enzymer og transportere: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, galdesalteksportpumpen (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multistof og toksinekstrusionstransporter (MATE) 1, MATE 2-K, multistofresistensprotein (MRP) 2 eller MRP4.

### Elimination

Cabotegravirs gennemsnitlige tilsyneladende halveringstid for den terminale fase er absorptionsratebegrænset og estimeres at være 5,6 til 11,5 uger efter en enkelt dosis via i.m. injektion. Den signifikant længere tilsyneladende halveringstid sammenlignet med oralt afspejler elimination fra injektionsstedet til det systemiske kredsløb. Den tilsyneladende CL/F var 0,151 l/t.

### Linearitet/non-linearitet

Stigninger i eksponering af cabotegravir plasma står i proportion til eller lidt under proportion til dosis efter enkelt og gentaget i.m. injektion af doser, varierer fra 100 til 800 mg.

### Polymorfismer

I en metaanalyse af forsøg med raske frivillige og hiv-inficerede deltagere havde hiv-inficerede deltagere med UGT1A1-genotyper, der giver dårlig cabotegravirmetabolisme, en 1,2 gange middeltigning i steady-state cabotegravir AUC,  $C_{\max}$  og  $C_{\tau}$  efter administration af langtidsvirkende injektionsvæske sammenlignet med deltagere med genotyper, der var forbundet med normal metabolisering via UGT1A1. Disse ændringer anses ikke for klinisk relevante. Dosisjustering er ikke nødvendig hos personer med UGT1A1-polymorfismer.

### Særlige populationer

#### *Køn*

Farmakokinetiske populationsanalyser af cabotegravir viste ingen klinisk relevant effekt af køn ved eksponeringen for cabotegravir. Derudover blev der ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i cabotegravirkoncentrationer i plasma i HPTN 083-studiet i forhold til køn, herunder hos ciskønnede mænd og transkønnede kvinder med eller uden brug af tværkønshormonbehandling. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet på baggrund af køn.

#### *Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt af race på cabotegravir eksponeringen, og derfor er ingen dosisjustering påkrævet på baggrund af race.

#### *BMI (Body Mass Index)*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt af BMI på cabotegravir eksponeringen, og derfor er ingen dosisjustering påkrævet på baggrund af BMI.

#### *Unge*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen klinisk relevante forskelle i eksponering mellem hiv-1-inficerede unge og hiv-1-inficerede og ikke-inficerede voksne deltagere fra cabotegravir udviklingsprogrammet, og derfor er dosisjustering ikke nødvendig for unge, der vejer  $\geq 35$  kg.

**Tabel 10 Forventede farmakokinetiske parametre efter oral cabotegravir én gang dagligt og initiering og hver anden måned kontinuerlige intramuskulære injektioner hos unge deltagere i alderen 12 til under 18 år ( $\geq 35$  kg)**

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk middel (5., 95. percentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Oral indledning (frivillig)	30 mg dagligt	193 (106, 346)	14,1 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Initial injektion <sup>4</sup>	600 mg i.m. Initial dosis	2123 (881, 4 938)	11,2 (5,63; 21,5)	1,84 (0,64; 4,52)
Injektion hver 2. måned <sup>5</sup>	600 mg i.m. hver 2. måned	4871 (2 827, 8 232)	7,23 (3,76; 14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

<sup>1</sup> Værdierne af de farmakokinetiske (PK) parametre var baseret på populations PK-modelsimuleringer i en virtuel hiv-1-inficeret population af voksne med en vægt på 35-156 kg.

<sup>2</sup> tau er doseringsinterval: 24 timer for oral administration; 1 måned for den initiale injektion, 2 måneder for hver 2. måneds i.m. injektioner af injicerbar suspension i depotformulering.

<sup>3</sup> Orale indledende farmakokinetiske værdier repræsenterer steady-state

<sup>4</sup> Initiale injektions C<sub>max</sub>-værdier reflekterer primært værdier efter oral dosering, da den initiale injektion blev administreret samme dag som den sidste orale dosis. AUC<sub>(0-tau)</sub> og C<sub>tau</sub>-værdierne reflekterer dog den initiale injektion.

<sup>5</sup> Værdierne af de farmakokinetiske parametre repræsenterer steady-state.

### *Ældre*

Farmakokinetiske populationsanalyser af cabotegravir viste ingen klinisk relevant effekt af alder ved cabotegravir eksponering. Farmakokinetiske data for cabotegravir om anvendelse til forsøgspersoner  $> 65$  år er begrænset.

### *Nedsat nyrefunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med svært nedsat nyrefunktion (CrCL  $< 30$  ml/min og ikke i dialyse) og tilsvarende raske frivillige.

Dosisjustering er ikke nødvendig for personer med let til svært nedsat nyrefunktion (ikke i dialyse).

Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter i dialyse.

### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og tilsvarende raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Effekten af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) på cabotegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Karcinogenese og mutagenese

Cabotegravir var ikke mutagent eller klastogent i test udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnavere. Cabotegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter.

### Reproduktionstoksikologistudier

Der blev ikke observeret nogen indvirkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter, som blev behandlet med cabotegravir i orale doser op til 1 000 mg/kg/dag ( $> 20$  gange eksponeringen hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis (MRHD) på 30 mg/dag oralt).

I et embryoføtal udviklingsstudie var der ingen negative indvirkninger på udviklingen efter oral administration af cabotegravir hos drægtige kaniner op til en maternal toksisk dosis på 2000 mg/kg/dag (0,66 gange eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD) eller til drægtige rotter ved doser op til 1000 mg/kg/dag (> 30 gange eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD). Hos rotter blev der observeret ændringer i føtalvægt (nedsat legemsvægt) ved en oral dosis på 1000 mg/kg/dag. Studier med drægtige rotter viste, at cabotegravir krydser placenta og kan detekteres i føtal væv.

I præ- og postnatale (PPN) studier med rotter inducerede cabotegravir reproducerbart en forsinkelse af fødslen og en stigning i antallet af dødfødsler og neonatal mortalitet ved en oral dosis på 1000 mg/kg/dag (> 30 gange eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD). Ved en lavere dosis på 5 mg/kg/dag (ca. 10 gange eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD) blev cabotegravir ikke forbundet med forsinket fødsel eller neonatal mortalitet. I kanin- og rottestudier var der ingen indvirkning på overlevelse, når fostrene blev født ved kejsersnit. På grund af eksponeringsratioen er relevansen for mennesker ukendt.

#### Toksicitet efter gentagne doser

Effekten af daglig behandling med høje doser af cabotegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (26 uger) og hos aber (39 uger). Der var ingen lægemiddelrelaterede bivirkninger hos rotter eller aber, der fik cabotegravir oralt ved doser op til henholdsvis 1000 mg/kg/dag eller 500 mg/kg/dag.

I et toksicitetsstudie med aber på 14 dage og 28 dage blev gastrointestinale (GI) bivirkninger (vægttab, opkastninger, løs/vandig fæces og moderat til svær dehydrering) observeret og skyldtes lokal lægemiddeladministration (oral) og ikke systemisk toksicitet.

I et 3-månedersstudie hos rotter, hvor cabotegravir blev administreret ved månedlig subkutan (s.c.) injektion (op til 100 mg/kg/dosis), månedlig i.m. injektion (op til 75 mg/kg/dosis) eller ugentlig s.c. injektion (100 mg/kg/dosis) blev der ikke noteret bivirkninger og ingen ny målorgantoksicitet (ved eksponeringer > 49 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD på 600 mg i.m. dosis).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mannitol (E421)  
Polysorbat 20 (E432)  
Macrogol (E1521)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnet hætteglas

3 år

#### Opbevaringstid for suspension i sprøjte

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 2 timer ved 25 °C.

Når suspensionen er trukket op i sprøjten, skal injektionsvæsken bruges hurtigst muligt, men kan opbevares i op til 2 timer. Hvis de 2 timer overskrides, skal lægemidlet, sprøjten og injektionskanylen kasseres. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

##### Uåbnet hætteglas

Må ikke nedfryses.

##### Suspension i sprøjte

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C (se pkt. 6.3).

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration**

Brunt 3 ml hætteglas af type I med brombutyl gummiprop og en grå aluminiumsforsegling med et orange fliplåg i plast.

Pakningsstørrelser med 1 hætteglas eller 25 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hold godt fast på hætteglasset og ryst det kraftigt i 10 sekunder. Vend hætteglasset på hovedet, og kontrollér re-suspensionen. Den skal se ensartet ud. Hvis suspensionen ikke er ensartet, skal hætteglasset rystes igen. Det er normalt at se små luftbobler.

De fulde instruktioner til brug og håndtering af Aporetude injektionsvæske findes i indlægssedlen (se Brugsvejledning).

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.



## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

### 4.

Apretude 30 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder cabotegravirnatratrium svarende til 30 mg cabotegravir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 155 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvide, ovale, filmovertrukne tabletter (cirka 8,0 mm x 14,3 mm), præget med "V CTV" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Apretude er indiceret i kombination med sikrere sexpraksis for kortsigtet præ-eksponeringsprofylakse (PrEP) for at reducere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infektion hos voksne og unge i høj risiko med en vægt på mindst 35 kg (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Apretude tabletter kan bruges som:

- oral indledning til vurdering af tolerabilitet af Apretude før administration af langtidsvirkende injektion med cabotegravir.
- oral PrEP til patienter, som går glip af planlagte doser af cabotegravir injektionsvæske.

### 4.2 Dosering og administration

Apretude skal ordineres af en sundhedsperson med erfaring i behandling af hiv PrEP.

Personerne skal være testet for hiv-1 før initiering af cabotegravir og med hver efterfølgende injektion af cabotegravir (se pkt. 4.3). En kombineret antigen-/antistoftest såvel som en hiv-RNA-baseret test bør begge være negative. Ordinerende læger rådes til at udføre begge test, selvom resultatet af den hiv-RNA-baserede test vil blive tilgængelig efter cabotegravir injektion. Hvis en kombineret teststrategi, der inkluderer begge test, ikke er tilgængelig, bør testning følge lokale retningslinjer.

Før start med Apretude skal der omhyggeligt udvælges personer, der accepterer den påkrævede doseringsplan, og som rådgives om vigtigheden af at overholde planlagte doseringsbesøg for at hjælpe med at reducere risikoen for at få hiv-1-infektion.

Lægen og patienten kan vælge at bruge cabotegravir tabletter som oral indledning inden initiering af injektioner af Apretude for at bedømme tolerabiliteten (se tabel 1) eller gå direkte til injektioner af Apretude (se produktresuméet for injektion af Apretude).

## Dosering

### *Oral indledning*

Når de bruges til oral indledning, skal cabotegravir tabletter tages i cirka én måned (mindst 28 dage) for at vurdere tolerabiliteten over for cabotegravir (se pkt. 4.4). Der skal tages én Apretude 30 mg tablet én gang dagligt med eller uden mad.

**Tabel 1 Anbefalet doseringsplan**

	<b>Oral indledning</b>
<b>Lægemiddel</b>	<b>Måned 1</b>
Apretude	30 mg én gang dagligt

### *Oral dosering for glemte injektioner af cabotegravir.*

Hvis en forsinkelse på mere end 7 dage fra et planlagt injektionsbesøg ikke kan undgås, kan Apretude 30 mg tabletter bruges én gang dagligt for at erstatte ét planlagt injektionsbesøg. Den første dosis oral behandling skal tages to måneder (+/- 7 dage) efter den sidste injektion med cabotegravir. Ved orale PrEP-perioder med en varighed på mere end to måneder anbefales et alternativt PrEP-regime.

Injektionsdoseringen skal genoptages på samme dag som den orale dosering fuldføres eller senest 3 dage derefter (se produktresuméet for injektion med Apretude).

### *Glemte doser*

Hvis patienten glemmer en dosis Apretude tabletter, skal patienten tage den glemte dosis så hurtigt som muligt, forudsat at den næste dosis ikke skal tages inden for 12 timer. Hvis den næste dosis skal tages inden for 12 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men blot genoptage den sædvanlige doseringsplan.

### *Opkastning*

Hvis en patient kaster op inden for 4 timer efter at have taget Apretude tabletter, skal patienten tage en anden Apretude tablet. Hvis en patient kaster op mere end 4 timer efter at have taget Apretude tabletter, behøver patienten ikke tage en anden tablet før næste planlagte, regelmæssige dosis.

## Særlige populationer

### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer. Der er utilstrækkelige data for anvendelse af cabotegravir hos personer på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Cabotegravir er ikke undersøgt hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C [se pkt. 5.2]).

Hvis cabotegravir administreres til en person med svært nedsat leverfunktion, skal det anvendes med forsigtighed.

### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min og ikke i dialyse [se pkt. 5.2]). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom, som er i nyresubstitutionsterapi. Da cabotegravir er mere end 99 % proteinbundet, forventes dialyse ikke at ændre eksponeringen for cabotegravir. Hvis cabotegravir administreres til en patient, der er i nyresubstitutionsterapi, skal det anvendes med forsigtighed.

### *Pædiatrisk population*



Sikkerheden og virkningen af cabotegravir hos børn og unge med en vægt på under 35 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med ukendt eller positiv hiv-1-status (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig brug med rifampicin, rifapentin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin eller phenobarbital (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Samlet strategi for forebyggelse af hiv-1-infektion

Apretude er muligvis ikke altid effektiv til at forhindre hiv-1-infektion (se pkt. 5.1). Cabotegravir koncentrationer forbundet med signifikant antiviral aktivitet ( $> 4\times$  proteinjusteret-hæmmende koncentration, PA-IC<sub>90</sub>, se pkt. 5.2.) opnås og opretholdes inden for timer efter påbegyndelse af oral indledning. Den nøjagtige tid fra initiering af Apretude for hiv-1 PrEP til maksimal beskyttelse mod hiv-1-infektion er ukendt.

Apretude skal anvendes til PrEP som en del af en samlet strategi til forebyggelse af hiv-1-infektion, herunder brugen af andre midler til forebyggelse af hiv-1 (f.eks. viden om hiv-1-status, regelmæssig testning for andre seksuelt overførte infektioner og brugen af kondom).

Apretude bør kun anvendes til at reducere risikoen for at få hiv-1 hos personer, som er bekræftet hiv-negative (se pkt. 4.3). Det bør testes igen, at personerne er hiv-negative ved hver efterfølgende injektion af Apretude. En kombineret antigen-/antistoftest såvel som en hiv-RNA-baseret test bør begge være negative. Ordinerende læger rådes til at udføre begge test, selvom resultatet af den hiv-RNA-baserede test vil blive tilgængelig efter cabotegravir injektion. Hvis en kombineret teststrategi, der inkluderer begge test, ikke er tilgængelig, bør testning følge lokale retningslinjer, under brug af Apretude.

Hvis der er kliniske symptomer i overensstemmelse med akut viral infektion, og der er mistanke om nylige ( $< 1$  måned) eksponeringer for hiv-1, skal hiv-1-status bekræftes igen.

#### Potentiel risiko for resistens

Der er en potentiel risiko for udvikling af resistens over for cabotegravir, hvis en person får hiv-1 enten før eller under brugen eller efter seponering af cabotegravir.

For at minimere denne risiko er det vigtigt at bekræfte vedkommendes status som hiv-1 negativ ved hver efterfølgende injektion af Apretude. En kombineret antigen-/antistoftest såvel som en hiv-RNA-baseret test bør begge være negative. Ordinerende læger rådes til at udføre begge test, selvom resultatet af den hiv-RNA-baserede test vil blive tilgængelig efter cabotegravir injektion. Hvis en kombineret teststrategi, der inkluderer begge test, ikke er tilgængelig, bør testning følge lokale retningslinjer.

Personer, der er diagnosticeret med hiv-1, bør straks påbegynde antiretroviral behandling (ART).

Apretude alene udgør ikke et komplet regime til behandling af hiv-1 og hiv-1-resistensmutationer er opstået hos nogle patienter med ikke-registreret hiv-1-infektion, som kun tog Apretude.

Alternative former for PrEP bør overvejes efter seponering af cabotegravir for personer med fortsat risiko for hiv-infektion og påbegyndes inden for 2 måneder efter den sidste injektion af cabotegravir.

#### Vigtighed af overholdelse

Patienter bør rådgives regelmæssigt om nøje at overholde den anbefalede doseringsplan for oral indledning for at reducere risikoen for hiv-1 infektion og potentiel udvikling af resistens.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med andre integrasehæmmere, herunder cabotegravir. Disse reaktioner var kendetegnet ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organdysfunktion, herunder leverskader. Apretude og andre mistænkte lægemidler skal omgående seponeres, hvis der udvikles tegn eller symptomer på overfølsomhedsreaktioner (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, vabler, orale læsioner, konjunktivitis, ansigtsødem, hepatitis, eosinofili eller angioødem). Den kliniske status, herunder niveauet af leveraminotransferaser bør overvåges, og passende behandling indledes (se pkt. 4.2 og 4.8).

#### Hepatotoksicitet

Der er rapporteret om hepatotoksicitet hos et begrænset antal patienter, der fik cabotegravir med eller uden kendt eksisterende leversygdom (se pkt. 4.8). Administration af oral indledning med cabotegravir blev anvendt i kliniske studier som hjælp til at identificere personer, der kan være i risiko for hepatotoksicitet.

Klinisk og laboratoriemæssig overvågning anbefales, og behandlingen med Apretude tabletter bør ophøre, og personerne håndteres som klinisk indicerede, hvis hepatotoksicitet bekræftes.

#### Unge

Selv mordstanker og selvmordsforsøg er blevet rapporteret med cabotegravir, især hos personer med allerede eksisterende psykiatrisk sygdom (se pkt. 4.8). Selvom kliniske studier ikke viste en øget forekomst af psykiatrisk sygdom hos unge sammenlignet med voksne forsøgspersoner, i betragtning af den unges sårbarhed, bør unge rådgives før ordination og periodisk, mens de får Apretude, og behandles som klinisk indiceret.

#### Interaktioner med lægemidler

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Apretude tabletter sammen med lægemidler, der kan reducere dets eksponering (se pkt. 4.5).

Det anbefales, at polyvalente kationholdige antacida tages mindst 2 timer før og 4 timer efter indtagelse af Apretude tabletter (se pkt. 4.5).

#### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Andre lægemidlers indvirkning på farmakokinetikken af cabotegravir

Cabotegravir metaboliseres primært via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 og i mindre udstrækning via UGT1A9. Lægemidler, som er stærke induktorer af UGT1A1 eller UGT1A9, forventes at reducere plasmakonzentrationerne af cabotegravir, hvilket medfører manglende effekt (se pkt. 4.3 og tabel 2 nedenfor). Hos personer med beskeden UGT1A1-metabolisme, der repræsenterer en maksimal klinisk UGT1A1-hæmning, steg gennemsnitligt AUC,  $C_{\max}$  og  $C_{\tau}$  for oral cabotegravir med op til 1,5 gange (se pkt. 5.2). Der er ingen anbefalinger om dosisjustering for Apretude ved tilstedeværelse af UGT1A1-hæmmere.

Cabotegravir er et substrat af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP), men på grund af dets høje permeabilitet forventes ingen ændring af absorptionen ved samtidig administration med hverken P-gp eller BCRP-hæmmere.

#### Cabotegravirs indvirkning på farmakokinetikken af andre lægemidler

*In vivo* havde cabotegravir ingen indvirkning på midazolam, en cytokrom P450 (CYP) 3A4-probe. *In vitro* inducerede cabotegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

*In vitro* hæmmede cabotegravir de organiske aniontransportere (OAT) 1 ( $IC_{50}=0,81 \mu\text{m}$ ) og OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu\text{m}$ ). Cabotegravir kan øge AUC af OAT1/3-substrater op til cirka 80 %, og derfor anbefales forsigtighed ved samtidig dosering af lægemidler med OAT1/3-substrat med smalt terapeutisk indeks (f.eks. methotrexat).

På baggrund af *in vitro*- og den kliniske lægemiddelinteraktionsprofil forventes cabotegravir ikke at ændre koncentrationen af andre anti-retrovirale lægemidler, herunder proteasehæmmere, nukleosid revers transkriptasehæmmere, non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, integrasehæmmere, entryhæmmere og ibalizumab.

Lægemiddelinteraktionsdataene angivet i tabel 2 er indhentet fra studier med oral cabotegravir (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under koncentrations-tidskurven som "AUC", den observerede maksimumkoncentration som " $C_{\max}$ ", og koncentrationen ved slutningen af doseringsinterval som " $C_{\tau}$ ").

**Tabel 2 Lægemiddelinteraktioner**

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>Hiv-1-antiretrovirale lægemidler</i>		
Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{\max}$ ↑ 4 % $C_{\tau}$ ↔ 0 %	Etravirin ændrede ikke cabotegravirs plasmakonzentration i signifikant grad. Dosisjustering af Apretude tabletter er ikke nødvendig.
Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % $C_{\max}$ ↑ 5 % $C_{\tau}$ ↑ 14 %  Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % $C_{\max}$ ↓ 4 % $C_{\tau}$ ↓ 8 %	Rilpivirin ændrede ikke plasmakonzentrationen af cabotegravir signifikant eller omvendt. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Apretude eller rilpivirin ved samtidig administration.
<i>Antikonvulsiva</i>		

Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metaboliske inducere kan nedsætte plasmakonzentrationen af cabotegravir signifikant; samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (f.eks. magnesium, aluminium eller calcium)	Cabotegravir ↓	Samtidig administration af antacidatilskud har potentiale til at reducere den orale absorption af cabotegravir og er ikke undersøgt. Det anbefales, at antacidaprodukter, der indeholder polyvalente kationer, administreres mindst 2 timer før eller 4 timer efter oral Apretude (se pkt. 4.4).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 6 %	Rifampicin nedsatte signifikant plasmakonzentrationen af cabotegravir, hvilket sandsynligvis medfører tab af terapeutisk effekt. Doseringsanbefalinger for samtidig administration af Apretude og rifampicin er ikke fastlagt, og samtidig administration af Apretude og rifampicin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kan nedsætte plasmakonzentrationen af cabotegravir signifikant; samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C <sub>max</sub> ↓ 17 % C <sub>t</sub> ↓ 26 %	Rifabutin ændrede ikke cabotegravirs plasmakonzentration i signifikant grad. Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Orale kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 8 % C <sub>t</sub> ↔ 0 %  LNG ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>t</sub> ↑ 7 %	Cabotegravir ændrede ikke signifikant plasmakonzentrationen af ethinylestradiol og levonorgestrel i et klinisk relevant omfang. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontraceptiva ved samtidig administration med Apretude-tabletter.

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Hvis en kvinde planlægger graviditet, skal fordelene og risikoen ved at starte på/fortsætte med PrEP med Apretude diskuteres.

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af cabotegravir til gravide kvinder. Virkningen af cabotegravir på human graviditet er ukendt.

Cabotegravir var ikke teratogent i et dyrestudie med drægtige rotter og kaniner, men eksponeringer, der var højere end den terapeutiske dosis, udviste reproduktionstoksicitet hos dyr (se pkt. 5.3). Relevansen for human graviditet er ukendt.

Apretude-tabletter bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

#### Amning

På baggrund af dyredata forventes det, at cabotegravir udskilles i human mælk, selvom dette ikke er bekræftet hos mennesker.

Det anbefales, at kvinder kun ammer deres spædbørn, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for spædbarnet.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen data om cabotegravirs indvirkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. I dyreforsøg er der ikke set nogen indvirkning af cabotegravir på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Personerne skal informeres om, at der er rapporteret svimmelhed, døsighed og træthed under behandling med Apretude tabletter. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Apretude tabletter bør tages i betragtning ved overvejelse af patientens evne til at føre motorkøretøj, cykle og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger fra HPTN 083 var: hovedpine (17 %) og diarré (14 %).

De hyppigst rapporterede bivirkninger fra HPTN 084 var: hovedpine (23 %) og stigning i transaminaser (19 %).

#### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Der blev identificeret bivirkninger for cabotegravir fra sammenlagte analyser fra kliniske studier i fase III, HPTN 083 og HPTN 084 og data fra efter markedsføringen. I HPTN 083 var mediantiden på behandling med en blindet studiemedicin 65 uger og 2 dage (1 dag til 156 uger og 1 dag) med en samlet eksponering for cabotegravir på 3 231 personår. I HPTN 084 var mediantiden på behandling med en blindet studiemedicin 64 uger og 1 dag (1 dag til 153 uger og 1 dag) med en samlet eksponering for cabotegravir på 2 009 personår.

Bivirkningerne, der er identificeret for cabotegravir hos unge og voksne, er anført i tabel 3 efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 3 Liste over bivirkninger i tabelform**

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Hyppighedskategori	Bivirkninger
Immunsystemet	Ikke almindelig	Hypersensitivitet* <sup>4</sup>

Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Unormale drømme Insomni Depression Angst
	Ikke almindelig	Selvmondsforsøg <sup>6</sup> , selvmordstanker <sup>6</sup> (særligt hos personer depression med allerede eksisterende psykiatrisk sygdom)
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Døsighed
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré
	Almindelig	Kvalme Mavesmerter <sup>1</sup> Flatulens Opkastning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt <sup>2</sup>
	Ikke almindelig	Urticaria* <sup>4</sup> Angioødem* <sup>4</sup>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi <sup>3</sup>
	Almindelig	Træthed Utilpashed
Undersøgelser	Meget almindelig	Stigning i transaminaser
	Ikke almindelig	Vægtstigning Forhøjet bilirubin i blodet

<sup>1</sup>Abdominalsmerter omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: smerter i den øvre del af abdomen og mavesmerter.

<sup>2</sup>Udslæt omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: udslæt, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, morbilliformt udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt.

<sup>3</sup>Pyreksi omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: pyreksi og varm fornemmelse.

<sup>4</sup>Denne bivirkning blev identificeret ved rapportering efter markedsføring. Hyppighedskategorien er baseret på patienter, der fik cabotegravir i randomiserede kliniske studier.

\*Se pkt. 4.4

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Vægtstigning*

Ved tidspunkterne i uge 41 og uge 97 i HPTN 083, fik deltagere, der modtog cabotegravir, en median stigning på henholdsvis 1,2 kg (Interkvartil interval [IQR] -1,0; 3,5; n=1623) og 2,1 kg (IQR; -0,9; 5,9; n=601) i vægt fra baseline. Deltagerne i gruppen tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) fik en median stigning på henholdsvis 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4; n=1611) og 1,0 kg (IQR -1,9; 4,0; n=598) i vægt fra baseline.

Ved tidspunkterne i uge 41 og uge 97 i HPTN 084, fik deltagere, der modtog cabotegravir, en median stigning på henholdsvis 2,0 kg (Interkvartil interval [IQR] 0,0; 5,0; n=1151) og 4,0 kg (IQR; 0,0; 8,0; n=216) i vægt fra baseline. Deltagerne i gruppen tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC)

fik en median stigning på henholdsvis 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0; n=1131) og 3,0 kg (IQR -1,0; 6,0; n=218) i vægt fra baseline.

#### *Ændringer i kemiske laboratorieparametre*

I både HPTN 083 og HPTN 084 blev det observeret, at en tilsvarende andel af deltagerne i cabotegravir- og TDF/FTC-grupperne havde forhøjede niveauer af levertransaminaser (ALT/AST), og de maksimale stigninger post-baseline var for det meste grad 1 og 2. I HPTN 083, blev antallet af deltagere i cabotegravir- vs. TDF/FTC-grupperne, som oplevede maksimal post-baseline grad 3 eller 4 ALT-niveauer, henholdsvis 40 (2 %) vs. 44 (2 %) og grad 3 eller 4 AST-niveauer var 68 (3 %) vs. 79 (3 %). I HPTN 084 var antallet af deltagere i cabotegravir vs. TDF/FTC-grupperne, som oplevede maksimale post-baseline grad 3 eller 4 ALT-niveauer henholdsvis 12 (< 1 %) vs. 18 (1 %) og grad 3 og 4 AST-niveauer var 15 (< 1 %) vs. 14 (< 1 %).

Nogle få deltagere i både cabotegravir- og TDF/FTC-grupperne havde bivirkninger i form af stigninger i AST eller ALT, hvilket resulterede i seponering af studiemedicin. I HPTN 083 var antallet af deltagere i cabotegravir- vs. TDF/FTC-grupperne, der fik seponeret behandlingen på grund af stigninger i ALT: 29 (1 %) vs. 31 (1 %) og på grund af stigninger i AST henholdsvis 7 (< 1 %) vs. 8 (< 1 %). I HPTN 084 var antallet af deltagere i cabotegravir vs. TDF/FTC-grupperne, som seponerede på grund af øget ALAT, 12 (1 %) vs. 15 (< 1 %), og der var ingen seponeringer på grund af øget ASAT.

#### Unge

Baseret på data fra kliniske multicenterstudier med 55 ikke-hiv-inficerede unge i risikogruppen (under 18 år og med en kropsvægt  $\geq 35$  kg ved inklusionstidspunktet), der fik cabotegravir, blev der ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer hos unge sammenlignet med sikkerhedsprofilen etableret hos voksne, der modtog cabotegravir for hiv-1 PrEP i HPTN 083 og HPTN 084.

Baseret på data fra analysen i uge 16 af MOCHA-studiet af 23 hiv-inficerede unge (med en alder på mindst 12 år og en vægt på 35 kg), som modtog baggrundsbehandling med antiretroviral kombinationsbehandling, blev der ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer hos unge ved tilføjelse af oral cabotegravir efterfulgt af injicerbar cabotegravir (n=8) sammenlignet med sikkerhedsprofilen etableret med cabotegravir hos voksne (se pkt. 5.1).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med Apretude. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

Cabotegravir er kendt for i høj grad at være proteinbundet i plasma; derfor er det usandsynligt, at dialyse kan hjælpe til at fjerne lægemidlet fra kroppen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, integrasehæmmer, ATC-kode: J05AJ04

#### Virkningsmekanisme

Cabotegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde til det aktive sted på integrasen og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

### Farmakodynamisk virkning

#### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Cabotegravir udviste antiviral aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv-1 med gennemsnitlig koncentration af cabotegravir, der er nødvendige for at reducere viral replikation med 50 procent ( $EC_{50}$ ) værdier på 0,22 nM i de mononukleære celler i det perifere blod (PBMC'er), 0,74 nM i 293T-celler og 0,57 nM i MT-4-celler. Cabotegravir viste antiviral aktivitet i cellekultur mod et panel af 24 kliniske hiv-1-isolater (tre i hver gruppe af M-grupper A, B, C, D, E, F og G, og 3 i gruppe O) med  $EC_{50}$  værdier varierende fra 0,02 nM til 1,06 nM for hiv-1. Cabotegravir  $EC_{50}$  værdier mod tre kliniske hiv-2-isolater varierende fra 0,10 nM til 0,14 nM.

#### *Antiviral aktivitet i kombination med andre antivirale lægemidler*

Ingen lægemidler med iboende anti-hiv-aktivitet var antagonistiske over for cabotegravirs antiretrovirale aktivitet (der blev udført *in vitro*-vurderinger i kombination med rilpivirin, lamivudin, tenofovir og emtricitabin).

#### *Resistens in vitro*

Isolation fra vildtype hiv-1 og aktivitet mod resistente stammer: Der blev ikke observeret virusser med > 10 gange stigning i cabotegravir  $EC_{50}$  i løbet af den 112 dages passage af stamme IIIB. Følgende integrase (IN)-mutationer fremkom efter passage af vildtype hiv-1 (med T124A-polymorfisme) ved tilstedeværelse af cabotegravir: Q146L (interval på 1,3-4,6 gange stigning), S153Y (interval på 2,8-8,4 gange stigning) og I162M (2,8 gange stigning). Som bemærket ovenfor er detektion af T124A selektion af præeksisterende minoritetsvariant, der ikke har nogen differentiell følsomhed over for cabotegravir. Der blev ikke selekteret nogen aminosyresubstitutioner i integraseregionen ved passage af vildtype hiv-1 NL-432 ved tilstedeværelse af 6,4 nM cabotegravir til og med dag 56.

Blandt de multiple mutanter blev ændringer flest gange observeret med mutanter, der indeholdt Q148K eller Q148R. E138K/Q148H resulterede i et 0,92-gange fald i følsomhed over for cabotegravir, men E138K/Q148R resulterede i et 12-gange fald i følsomhed, og E138K/Q148K resulterede i et 81-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. G140C/Q148R og G140S/Q148R resulterede i et henholdsvis 22- og 12-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. Mens N155H ikke ændrede følsomheden over for cabotegravir, resulterede N155H/Q148R i et 61-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. Andre multiple mutanter, som resulterede i et FC mellem 5 og 10, er: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

#### *Resistens in vivo*

##### *HPTN 083*

I den primære analyse af HPTN 083-studiet var der 13 incidente infektioner i cabotegravir armen og 39 incidente infektioner i tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC)-armen. I cabotegravirarmen forekom der 5 incidente infektioner ved modtagelse af cabotegravir PrEP-injektioner, hvoraf 4 deltagere fik rettidige injektioner, og 1 deltager fik én injektion uden for planen. Fem incidente infektioner forekom  $\geq 6$  måneder efter den sidste dosis cabotegravir PrEP. Tre incidente infektioner forekom under den orale indledningsperiode.

Hiv-genotypebestemmelse og fænotypebestemmelse blev forsøgt ved det første besøg, hvor hiv-virusmængden var > 500 kopier/ml. Af de 13 incidente infektioner i cabotegravir armen fik 4 deltagere INSTI-resistensmutationer. I TDF/FTC-armen inkluderede de 4 deltagere med NRTI-resistens (herunder 3, der havde multiklasseresistens) 3 med M184V/I og én med K65R.



Ingen af de 5 deltagere, der blev inficeret efter længere tids afbrydelse af administrationen af cabotegravir, havde INSTI-resistensmutationer. Hverken genotype eller fænotype kunne genereres for en af de 5 deltagere med kun 770 kopier/ml hiv-1-RNA. Integrasefænotype kunne ikke genereres for én af de resterende 4 deltagere. De resterende 3 deltagere bevarede følsomhed over for alle INSTI'er.

Tre deltagere blev inficeret under den orale indledningsfase inden modtagelse af injektioner med cabotegravir. Én deltager med ikke-detekterbare cabotegravir-niveauer i plasma havde ingen INSTI-resistensmutationer og var modtagelig for alle INSTI'er. To deltagere med detekterbare cabotegravirkoncentrationer i plasma havde INSTI-resistensmutationer. Den første deltager havde INSTI-resistensmutationerne E138E/K, G140G/S, Q148R og E157Q. Integrasefænotype kunne ikke genereres. Den anden deltager havde INSTI-resistensmutationerne E138A og Q148R. Denne virus var resistent over for cabotegravir (ændring = 5,92), men modtagelig for dolutegravir (ændring = 1,69).

Fem deltagere fik hiv-1 på trods af rettidige injektioner med cabotegravir til 4 deltagere og en injektion uden for planen til én deltager. To deltagere havde for lav virusmængde til analyse. Den tredje deltager havde ingen INSTI-resistensmutationer ved første viræmiske besøg (uge 17), men havde R263K 112 og 117 dage senere. Mens fænotype ikke kunne bestemmes 112 dage senere, viste fænotype på dag 117, at denne virus var modtagelig over for både cabotegravir (ændring = 2,32) og dolutegravir (ændring = 2,29). Den fjerde deltager havde INSTI-resistensmutationerne G140A og Q148R. Fænotype viste resistens over for cabotegravir (ændring = 13), men følsomhed over for dolutegravir (ændring = 2,09). Den femte deltager havde ingen INSTI-resistensmutationer.

Ud over de 13 incidente infektioner var yderligere én deltager hiv-1-inficeret ved tilmelding og havde ingen INSTI-resistensmutationer på det tidspunkt, men 60 dage senere blev INSTI-resistensmutation E138K og Q148K påvist. Fænotype kunne ikke genereres.

Efter den primære analyse blev der udført udvidet retrospektiv virologisk testning for bedre at karakterisere timingen af hiv-1-infektioner. Det resulterede i, at én af de 13 incidente infektioner hos en deltager, der fik rettidige cabotegravir injektioner, blev fastlagt til at være en udbredt infektion.

#### *HPTN 084*

I den primære analyse af HPTN 084-studiet var der 4 incidente infektioner i cabotegravir armen og 36 incidente infektioner i TDF/FTC-armen.

I cabotegravir armen forekom der 2 incidente infektioner ved samtidig behandling med injektioner. Én deltager havde 3 forsinkede cabotegravir injektioner, og ingen af deltagerne havde adhærens over for oralt cabotegravir.

To incidente infektioner opstod efter den sidste dosis oral cabotegravir. Ingen af deltagere havde adhærens over for oral cabotegravir. Det første hiv-positive besøg fandt sted ca. 11 uger efter inklusion i studiet for den ene deltager og 57 uger efter inklusion i studiet for den anden.

Hiv-genotypebestemmelse blev forsøgt ved det første besøg, hvor hiv-virusmængden var > 500 kopier/ml (første viræmiske besøg). Hiv-genotyperesultater var tilgængelige for 3 ud af de 4 deltagere i cabotegravir armen. Der blev ikke påvist væsentlige INSTI-resistensmutationer.

Hiv-genotyperesultater var tilgængelige for 33 ud af de 36 incidente infektioner i TDF/FTC-gruppen. En deltager havde en væsentlig NRTI-mutation (M184V). Denne deltager havde også NNRTI-resistens med mutationen K103N. Ni andre deltagere havde NNRTI-resistens (7 havde K103N, alene eller med E138A eller P225H, 1 havde K101E alene, og 1 havde E138K alene).

Efter den primære analyse blev der udført udvidet retrospektiv virologisk testning for bedre at karakterisere timingen af hiv-1-infektioner. Det resulterede i, at 1 af de 4 incidente hiv-1-infektioner hos deltagere, der fik cabotegravir, blev fastlagt til at være en allerede tidligere opstået (prevalent) infektion.

## Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af cabotegravir for PrEP er blevet evalueret i to randomiserede (1:1), dobbeltblindede, toarmede kontrollerede multicenter studier. Virkningen af cabotegravir blev sammenlignet med daglig oral tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC).

Deltagere randomiseret til at modtage cabotegravir initieret oral indledning med én 30 mg cabotegravir tablet og en placebotablet dagligt i op til 5 uger, efterfulgt af intramuskulær (i.m.) cabotegravir injektion (en enkelt 600 mg injektion efter 1 og 2 måneder og hver anden måned efterfølgende samt en daglig placebotablet. Deltagere randomiseret til at modtage TDF/FTC-initieret oral TDF 300 mg/FTC 200 mg og placebo i op til 5 uger, efterfulgt af oral TDF 300 mg/FTC 200 mg dagligt og placebo (i.m.) injektion (3 ml, 20 % lipid-injicerbar emulsion efter 1 og 2 måneder og hver anden måned efterfølgende).

### *HPTN 083*

I HPTN 083, et non-inferiority studie, blev 4 566 ciskønnede mænd og transkønnede kvinder, som har sex med mænd, randomiseret 1:1 og modtog enten cabotegravir (n=2 281) eller TDF/FTC (n=2 285) som blinde studielægemidler op til uge 153.

Ved baseline var medianalderen for deltagerne 26 år, 12 % var transkønnede kvinder, 72 % var ikke-hvide, 67 % var < fyldt 30 år og < 1 % var over 60 år.

Det primære endepunkt var frekvensen af incidente hiv-infektioner blandt deltagere randomiseret til oral cabotegravir og injektioner med cabotegravir sammenlignet med oral TDF/FTC (korrigeret for tidlig seponering). Den primære analyse viste superioriteten for cabotegravir sammenlignet med TDF/FTC med en 66 % reduktion af risikoen for at få en hændelig hiv-1-infektion, hazard ratio (95 % CI) 0,34 (0,18; 0,62). Yderligere testning viste, at yderligere én af infektionerne på cabotegravir var prevalent, hvilket medførte en 69 % reduktion af risikoen for en incident hiv-1-infektion i forhold til TDF/FTC (se tabel 4).

**Tabel 4 Primært effektendepunkt: Sammenligning af hyppighed for hiv-infektioner i randomiseret fase i HPTN 083 (mITT, udvidet retrospektiv virologisk testning)**

	<b>Cabotegravir (N=2 278)</b>	<b>TDF/FTC (N=2 281)</b>	<b>Superioritet P-værdi</b>
Personår	3211	3193	
Incidente hiv-1-infektioner (incidensrate pr. 100 personår)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Hazard ratio (95 % CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

<sup>1</sup>Efter den primære analyse blev der udført udvidet retrospektiv virologisk testning for bedre at karakterisere timingen af hiv-1-infektioner. Det resulterede i, at én af de 13 incidente hiv-1-infektioner på cabotegravir blev fastlagt til at være en prevalent infektion. Den oprindelige hazard ratio (95 % CI) fra den primære analyse er 0,34 (0,18; 0,62).

Resultaterne fra alle undergruppeanalyser var i overensstemmelse med den overordnede beskyttende effekt med en lavere hændelsesrate for hiv-1-infektioner observeret for deltagere randomiseret til cabotegravirgruppen sammenlignet med deltagere randomiseret til TDF/FTC-gruppen (se tabel 5).

**Tabel 5 Hyppighed for hændelse af hiv-1-infektion efter undergruppe i HPTN 083 (mITT, udvidet retrospektiv virologisk testning)**

Undergruppe	Cabotegravir incidens pr. 100 personår	Cabotegravir personår	TDF/FTC incidens pr. 100 personår	TDF/FTC- personår)	HR (95 % CI)
<b>Alder</b>					
< 30 år	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 år	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Køn</b>					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Race (USA)</b>					
Sort	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Ikke-sort	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Region</b>					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinamerika	0,49	1021	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Asien	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= Ciskønnede mænd, der har sex med mænd

TGW = Transkønnede kvinder, der har sex med mænd

#### HPTN 084

I HPTN 084, et superioritetsstudie, blev 3 224 ciskønnede kvinder randomiseret 1:1 og modtog enten cabotegravir (n=1 614) eller TDF/FTC (n=1 610) som blindet studielægemidler op til uge 153.

Ved baseline var medianalderen for deltagerne 25 år, > 99 % var ikke-hvide, > 99 % var ciskønnede kvinder og 49 % var < 25 år gamle, og der var en maksimumsalder på 45 år.

Det primære endepunkt var frekvensen af incidente hiv-infektioner blandt deltagere randomiseret til oral cabotegravir og injektioner med cabotegravir sammenlignet med oral TDF/FTC (korrigeret for tidlig seponering). Den primære analyse viste superioritet for cabotegravirsammenlignet med TDF/FTC med en 88 % reduktion af risikoen for at få en incident hiv-1-infektion, hazard ratio (95 % CI) 0,12 (0,05; 0,31). Yderligere testning viste, at 1 af infektionerne i cabotegravirarmen var udbredt, hvilket medførte en 90 % reduktion af risikoen for en incident hiv-1-infektion i forhold til TDF/FTC (se tabel 6).

**Tabel 6 Primært effektendepunkt i HPTN 084: Sammenligning af hyppighed for hiv-infektioner i randomiseret fase (mITT, udvidet retrospektiv virologisk testning)**

	Cabotegravir (N=1 613)	TDF/FTC (N=1 610)	Superioritet P-værdi
<b>Personår</b>	1960	1946	
Incidente hiv-1- infektioner (incidensrate pr. 100 personår)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Hazard ratio (95 % CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p< 0,0001

<sup>1</sup>Efter den primære analyse blev der udført udvidet retrospektiv virologisk testning for bedre at karakterisere timingen af hiv-1-infektioner. Det resulterede i, at 1 af de 4 incidente hiv-1-infektioner hos deltagere, der fik

cabotegravir, blev fastlagt til at være en udbredt infektion. Den oprindelige hazard ratio korrigeret for tidlig seponering (95 % CI) fra den primære analyse er 0,12 (0,05; 0,31).

Resultaterne fra forud planlagte subgruppeanalyser var i overensstemmelse med den overordnede beskyttende effekt med en lavere hændelsesrate for hiv-1-infektioner observeret for deltagere randomiseret til cabotegravirgruppen sammenlignet med deltagere randomiseret til TDF/FTC-gruppen (se tabel 7).

**Tabel 7 Hyppighed for incidens af hiv-1-infektion efter undergruppe i HPTN 084 (mITT, udvidet retrospektiv virologisk testning)**

Undergruppe	Cabotegravir incidens pr. 100 personår	Cabotegravir personår	TDF/FTC incidens pr. 100 personår	TDF/FTC-personår	HR (95 % CI)
<b>Alder</b>					
< 25 år	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 år	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>BMI</b>					
< 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)

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Apretude tabletter hos børn under 12 år til forebyggelse af hiv-1-infektion.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Cabotegravirs farmakokinetik er sammenlignelig hos raske frivillige og hiv-inficerede forsøgspersoner med den samme ADME observeret på tværs af alle populationer. Den farmakokinetiske variabilitet af cabotegravir er moderat. I fase I-studier hos raske frivillige lå inter-individ-variabiliteten CVb % for AUC, C<sub>max</sub> og C<sub>tau</sub> i intervallet 26-34 % på tværs af studier med raske frivillige. Intra-individ-variabiliteten (CVw%) er lavere end inter-individ-variabiliteten.

**Tabel 8 Farmakokinetiske parametre efter cabotegravir oralt én gang dagligt hos voksne**

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk middel (5., 95. percentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (mcg·t/ml)	C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	C <sub>tau</sub> (mikrog/ml)
Oral indledning <sup>3</sup>	30 mg én gang dagligt	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4.6 (2,8; 7,5)

<sup>1</sup> a Farmakokinetiske parameterværdier var baseret på individuelle post-hoc-estimer fra den farmakokinetiske populationsmodel for personer i fase III-behandlingsstudier.

<sup>2</sup> tau er doseringsinterval: 24 timer til oral administration.

<sup>3</sup> Oral indledning i farmakokinetiske parameterværdier repræsenterer steady-state.

#### Absorption

Cabotegravir absorberes hurtigt efter oral administration, med en median-T<sub>max</sub> 3 timer efter dosering af tabletformulering. Med én daglig dosering opnås farmakokinetisk steady-state efter 7 dage. Cabotegravir kan administreres med eller uden mad. Biotilgængeligheden af cabotegravir er uafhængig af måltidets indhold: måltider med højt fedtindhold øgede cabotegravirs AUC<sub>(0-∞)</sub> med 14 % og øgede C<sub>max</sub> med 14 % i forhold til ved faste. Disse stigninger er ikke klinisk signifikante.

Den absolutte biotilgængelighed af cabotegravir er ikke klarlagt.

## Fordeling

Cabotegravir er i høj grad bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Efter administration af orale tabletter var det gennemsnitlige tilsyneladende orale fordelingsvolumen ( $V_z/F$ ) i plasma 12,3 l. Hos mennesker var estimatet af cabotegravir i plasma  $V_c/F$  5,27 l og  $V_p/F$  var 2,43 l. Disse volumenestimer, sammen med antagelsen af høj biotilgængelighed, tyder på nogen fordeling af cabotegravir til det ekstracellulære rum.

Cabotegravir er til stede i genitalorganerne hos kvinder og mænd efter en enkelt 600 mg i.m. injektion, som observeret i et studie af raske deltagere (n=15). Median cabotegravirkoncentrationer på dag 3 (den tidligste farmakokinetiske vævsprøve) var 0,49 µg/ml i cervikalt væv, 0,29 µg/ml i cervicovaginal væske, 0,37 µg/ml i vaginalt væv, 0,32 µg/ml i rektalt væv og 0,69 µg/ml i rektal væske, hvilket er over *in vitro* PA-IC90.

*In vitro* var cabotegravir ikke substrat for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk kationtransporter (OCT1).

## Biotransformation

Cabotegravir metaboliseres primært af UGT1A1 med en mindre UGT1A9-komponent. Cabotegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma og repræsenterer >90 % af totalt radioaktivt kulstof i plasma. Efter oral administration til mennesker elimineres cabotegravir primært gennem metabolisme; renal elimination af uomdannet cabotegravir er lav (< 1 % af dosen). 47 % af den samlede orale dosis udskilles som uomdannet cabotegravir i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet lægemiddel eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. Cabotegravir blev observeret værende til stede i prøver af duodenal galde. Glukuronid-metabolitten var også til stede i nogle, men ikke alle prøver af duodenal galde. 27 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen, primært som glukuronidmetabolit (75 % af radioaktivitet i urinen, 20 % af den samlede dosis).

Cabotegravir er ikke en klinisk relevant hæmmer af følgende enzymer og transportere: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, galdesalteksportpumpen (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multistof og toksinekstrusionstransporter (MATE) 1, MATE 2-K, multistofresistensprotein (MRP) 2 eller MRP4.

## Elimination

Cabotegravir har en gennemsnitlig terminal halveringstid på 41 timer og en tilsyneladende clearance ( $CL/F$ ) på 0,21 l pr. time.

## Polymorfismer

I en metaanalyse af forsøg med raske og hiv-inficerede forsøgspersoner havde forsøgspersoner med UGT1A1-genotyper, der giver dårlig cabotegravirmetabolisme, en 1,3 til 1,5 gange middelstigning i steady-state cabotegravir AUC,  $C_{max}$  og  $C_{tau}$  sammenlignet med forsøgspersoner med genotyper, der var forbundet med normal metabolisme via UGT1A1. Disse ændringer anses ikke for klinisk relevante. Dosisjustering er ikke nødvendig hos personer med UGT1A1-polymorfismer.

## Særlige populationer

### *Køn*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt af køn på cabotegravir eksponeringen, og derfor er ingen dosisjustering påkrævet på baggrund af køn.

### *Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt af race på cabotegravir eksponeringen, og derfor er ingen dosisjustering påkrævet på baggrund af race.

#### *BMI (Body Mass Index)*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt af BMI på cabotegravir eksponeringen, og derfor er ingen dosisjustering påkrævet på baggrund af BMI.

#### *Unge*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen klinisk relevante forskelle i eksponering mellem hiv-1-inficerede unge og hiv-1-inficerede og ikke-inficerede voksne deltagere fra cabotegravir udviklingsprogrammet, og derfor er dosisjustering ikke nødvendig for unge, der vejer  $\geq 35$  kg.

**Tabel 9 Forventede farmakokinetiske parametre efter oral cabotegravir én gang dagligt hos unge i alderen 12 til under 18 år ( $\geq 35$  kg)**

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk middel (5., 95. percentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Oral indledning <sup>c</sup>	30 mg én gang dagligt	193 (106, 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

<sup>a</sup> Værdierne af de farmakokinetiske (PK) parametre var baseret på population PK-modelsimuleringer i en virtuel hiv-1-inficeret population af voksne med en vægt på 35-156 kg.

<sup>b</sup> tau er doseringsinterval: 24 timer til oral administration.

<sup>c</sup> De farmakokinetiske værdier repræsenterer steady-state.

Farmakokinetikken og doseringsanbefalingerne for cabotegravir til pædiatriske patienter under 12 år eller med en vægt på under 35 kg er ikke blevet fastslået.

#### *Ældre*

Farmakokinetiske populationsanalyser af cabotegravir viste ingen klinisk relevant effekt på alder ved cabotegravir eksponering. Farmakokinetiske data for cabotegravir om anvendelse til forsøgspersoner  $> 65$  år er begrænset.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med svært nedsat nyrefunktion (CrCL  $< 30$  ml/min og ikke i dialyse) og tilsvarende raske frivillige.

Dosisjustering er ikke nødvendig for personer med let til svært nedsat nyrefunktion (ikke i dialyse). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter i dialyse.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med moderat nedsat leverfunktion og tilsvarende raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Effekten af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) på cabotegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt.

### **5,3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Karcinogenese og mutagenese

Cabotegravir var ikke mutagent eller klastogent i test udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnavere. Cabotegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter.

#### Reproduktionstoksikologistudier

Der blev ikke observeret nogen indvirkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter, som blev behandlet med cabotegravir i orale doser op til 1 000 mg/kg/dag (> 20 gange eksponeringen hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis (MRHD) på 30 mg/dag oralt).

I et embryoføtal udviklingsstudie var der ingen negative indvirkninger på udviklingen efter oral administration af cabotegravir hos drægtige kaniner op til en maternal toksisk dosis på 2 000 mg/kg/dag (0,66 gange eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD) eller til drægtige rotter ved doser op til 1 000 mg/kg/dag (> 30 gange eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD). Hos rotter blev der observeret ændringer i føtalvægt (nedsat legemsvægt) ved en oral dosis på 1 000 mg/kg/dag. Studier med drægtige rotter viste, at cabotegravir krydser placenta og kan detekteres i føtal væv.

I præ- og postnatale (PPN) studier med rotter inducerede cabotegravir reproducerbart en forsinkelse af fødslen og en stigning i antallet af dødfødsler og neonatal mortalitet ved en oral dosis på 1 000 mg/kg/dag (> 30 gange eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD). En lavere dosis på 5 mg/kg/dag (ca. 10 gange eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD) blev cabotegravir ikke forbundet med forsinket fødsel eller neonatal mortalitet. I kanin- og rottestudier var der ingen indvirkning på overlevelse, når fostrene blev født ved kejsersnit. På grund af eksponeringsratioen er relevansen for mennesker ukendt.

#### Toksicitet efter gentagne doser

Effekten af daglig behandling med høje doser af cabotegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (26 uger) og hos aber (39 uger). Der var ingen lægemiddelrelaterede bivirkninger hos rotter eller aber, der fik cabotegravir oralt ved doser op til henholdsvis 1 000 mg/kg/dag eller 500 mg/kg/dag.

I et toksicitetsstudie med aber på 14 dage og 28 dage blev gastrointestinale (GI) bivirkninger (vægttab, opkastninger, løs/vandig fæces og moderat til svær dehydrering) observeret og skyldtes lokal lægemiddeladministration (oral) og ikke systemisk toksicitet.

I et 3-månedersstudie hos rotter, hvor cabotegravir blev administreret ved månedlig subkutan (s.c.) injektion (op til 100 mg/kg/dosis), månedlig i.m. injektion (op til 75 mg/kg/dosis) eller ugentlig s.c. injektion (100 mg/kg/dosis) blev der ikke noteret bivirkninger og ingen ny målorgantoksicitet (ved eksponeringer > 49 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD på 600 mg i.m. dosis).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Natriumstivelsesglycolat  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (E1521)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide HDPE-flasker (højdensitetspolyethylen) lukket med børnesikret lukke af polypropylen med en polyethylenbelagt induktionsforsegling. Hver flaske indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1760/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

### Depotinjektionsvæske, suspension

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

### Filmovertrukne tabletter

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Apretude i en medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale indholdet og formatet af undervisningsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og alle andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

For at supplere rutinemæssige risikominimeringsaktiviteter er undervisningsmaterialet rettet mod at mindske risikoen for hiv-serokonversion, udvikling af resistens og medicineringsfejl, herunder behandlingsmangel hos personer, der tager Apretude ved at øge bevidstheden om disse risici og give vejledning til ordinerende læger og enkeltpersoner om risiko.

MAH skal sikre, at i hver medlemsstat, hvor Apretude markedsføres, har alle sundhedspersoner og personer i risikogruppen, som forventes af ordinere og/eller bruge Apretude, adgang til at/får adgang til følgende uddannelsespakke, som består af følgende:

- Vejledning til ordinerende læge
- Vejledning til personer i risikogruppen
- Receptudskrivernes tjekliste
- Påmindelseskort til personer i risikogruppen

Nøglebudskaber for de yderligere risikominimeringsforanstaltninger for Apretude for Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) er skitseret nedenfor.

**Vejledning for ordinerende læger skal indeholde følgende elementer**

- Detaljer om brugen af Apretude til præ-eksponeringsprofylakse som en del af en overordnet hiv-1-infektionsforebyggelsesstrategi, herunder brugen af andre hiv-1-forebyggende foranstaltninger (såsom f.eks. viden om hiv-1-status, regelmæssig testning for andre seksuelt overførte infektioner, kondombrug).
- Påmindelse om at Apretude kun bør bruges til at reducere risikoen for at få hiv-1 hos personer, der er bekræftet som hiv-negative
- Individider skal bekræftes igen som hiv-negative ved hvert injektionsbesøg, mens de tager Apretude til præ-eksponeringsprofylakse.
- Hvis der er kliniske symptomer i overensstemmelse med akut viral infektion, og der er mistanke om nylige (< 1 måned) eksponeringer for hiv-1, bør hiv-1-status bekræftes igen.
- Nærmere oplysninger om den potentielle risiko for at udvikle resistens overfor Apretude, hvis en person får hiv-1 enten før eller under behandlingen med Apretude eller efter seponering af Apretude.
- Vigtigheden af at påbegynde antiretroviral behandling (ART) i tilfælde af hiv-1- smitte hos personer, der er mistænkt eller bekræftet med en diagnose af hiv-1.
- Apretude udgør ikke et komplet ART-regime til behandling af hiv-1, og hiv-resistensmutationer er opstået hos personer med uopdaget hiv-1-infektion, som kun tog Apretude.
- Overvejelse af alternative former for ikke-langtidsvirkende PrEP efter seponering af Apretude injektion for de personer, der fortsat er i risiko for at få hiv-, som bør påbegyndes inden for 2 måneder efter den endelige Apretude injektion.
- Vigtigheden af at rådgive personer i risiko med jævne mellemrum om nøje at overholde den anbefalede Apretude doseringsplan/aftaler for at reducere risikoen for hiv-1-smitte og den potentielle udvikling af resistens.

**Den ordinerende tjekliste skal give påmindelser om evalueringer og rådgivning ved indledende og opfølgende besøg, herunder:**

- Test for at bekræfte hiv-1 negativ status ved hvert injektionsbesøg for at minimere risikoen for udvikling af resistens over for Apretude.
- For at genbekræfte hiv-1-status, hvis der er kliniske symptomer i overensstemmelse med akut viral infektion, og der er mistanke om nylige (< 1 måned) eksponeringer af hiv-1.
- At påbegynde antiretroviral behandling (ART) i tilfælde af hiv-1-smitte hos personer, der er mistænkt eller bekræftet med en diagnose af hiv-1.
- At diskutere og gentage vigtigheden af at overholde den anbefalede Apretude doseringsplan/-aftaler for at reducere risikoen for hiv-1-smitte og den potentielle udvikling af resistens.
- At opsummere og gentage, at Apretude til præ-eksponeringsprofylakse er en del af en overordnet hiv-1-infektionsforebyggelsesstrategi, herunder brugen af andre hiv-1-forebyggende foranstaltninger (såsom f.eks. viden om hiv-1-status, regelmæssig testning for andre seksuelt overførte infektioner, kondombrug).
- At overveje alternative former for ikke-langtidsvirkende PrEP efter seponering af Apretude injektion for de personer, der fortsat er i risiko for at få hiv, som bør påbegyndes inden for 2 måneder efter den endelige Apretude-injektion.

**Vejledning for risikopersoner skal indeholde følgende elementer:**

Vigtig information, som personer i risikogruppen har brug for at vide før, mens de tager og efter ophør med Apretude, herunder:

- Krav, som Apretude til præ-eksponeringsprofylakse er en del af en overordnet hiv-1-infektionsforebyggelsesstrategi, herunder brug af andre hiv-1-forebyggende foranstaltninger (såsom f.eks. viden om hiv-1-status, regelmæssig testning for andre seksuelt overførte infektioner, kondombrug).
- Påmindelse om, at Apretude kun bør bruges til at reducere risikoen for at få hiv-1 hos personer, der er bekræftet som hiv-negative.
- Enkeltpersoner skal bekræftes igen for at være hiv-negative ved hvert injektionsbesøg, mens de tager Apretude til præeksponeringsprofylakse.
- Vigtigheden af at informere lægen, hvis der er mistanke om nylige (< 1 måned) eksponeringer for hiv-1.
- Apretude alene udgør ikke et komplet regime til behandling af hiv-1.
- Sikre streng overholdelse af doseringsplan/aftaler for at reducere risikoen for at få hiv-1 og den potentielle udvikling af resistens.
- Overvejelse af alternative former for ikke-langtidsvirkende PrEP efter seponering af Apretude, hvis de fortsat er i risiko for at få hiv.

**Påmindelseskort til enkeltpersoner i risikogruppen skal indeholde følgende elementer:**

- Datoen for næste Apretude injektionsbesøg.
- Påmindelse om vigtigheden af nøje overholdelse af doseringsplan/aftaler for at reducere risikoen for hiv-1-smitte og den potentielle udvikling af resistens.
- Påmindelse om, at Apretude præ-eksponeringsprofylakse er en del af en overordnet hiv-1-infektionsforebyggelsesstrategi, herunder brugen af andre hiv-1-forebyggende foranstaltninger (såsom f.eks. viden om hiv-1-status, regelmæssig testning for andre seksuelt overførte infektioner, kondombrug)

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON – 600 MG INJEKTIONSVÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apretude 600 mg depotinjektionsvæske, suspension  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 600 mg cabotegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: mannitol, polysorbat 20, macrogol og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjektionsvæske, suspension

Indhold: 1 hætteglas

Indhold: 25 hætteglas

3 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Åbn her

Til intramuskulær anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke nedfryses

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET TIL HÆTTEGLAS – 600 MG INJEKTIONSVÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Apretude 600 mg depotinjektionsvæske, suspension  
cabotegravir  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

3 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON - TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apretude 30 mg filmovertrukne tabletter  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 30 mg cabotegravir (som natrium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat (se indlægssedlen for yderligere oplysninger)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1760/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

apretude

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET TIL BEHOLDER – TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apretude 30 mg filmovertrukne tabletter  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 30 mg cabotegravir (som natrium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder laktosemonohydrat

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/23/1760/001

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Apretude 600 mg depotinjektionsvæske, suspension cabotegravir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Apretude
3. Sådan vil du få Apretude
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Apretude indeholder det aktive stof cabotegravir. Cabotegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes integrasehæmmere (INI'er).

Apretude anvendes som en hjælp til at forebygge hiv-1-infektion hos voksne og unge med en vægt på mindst 35 kg, som har en øget infektionsrisiko. Dette kaldes **præ-eksponeringsprofylakse: PrEP** (se punkt 2).

Det bør anvendes i kombination med sikker sexpraksis, såsom brug af kondomer.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Apretude

##### Brug ikke Apretude:

- hvis du er **allergisk** (*overfølsom*) over for cabotegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Apretude (angivet i punkt. 6)
- hvis du er **hiv-positiv** eller ikke ved, om du er hiv-positiv. Apretude kan kun hjælpe med at reducere risikoen for at få hiv, før du bliver inficeret. **Før du tager Apretude, skal du testes** for at være sikker på, at du er hiv-negativ
- hvis du **tager nogle af følgende lægemidler**:
  - *carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital* (lægemidler til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald)
  - *rifampicin* eller *rifapentin* (lægemidler til behandling af visse bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).

Disse lægemidler reducerer effektiviteten af Apretude ved at reducere mængden af Apretude i blodet.

➔ Hvis du mener, at dette gælder for dig, eller du ikke er sikker, **skal du fortælle det til lægen.**

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Kun at tage Apretude forhindrer muligvis ikke en hiv-infektion.

Hiv-infektion overføres ved seksuel kontakt med en person, som er hiv-positiv, eller ved overførsel af inficeret blod. Selvom Apretude reducerer risikoen for at blive inficeret, kan du stadig få hiv, når du får dette lægemiddel.

Der bør træffes andre foranstaltninger for yderligere at reducere risikoen for at få hiv:

- **Blive testet** for andre seksuelt overførte infektioner, når din læge siger det. Disse infektioner øger risikoen for at blive inficeret med hiv.
- **Brug et kondom**, når du har oral eller penetrerende sex.
- Undlade at dele eller genbruge nåle eller andet injektions- eller medicinudstyr.
- Undlade at dele personlige ting, som der kan være blod eller kropsvæsker på (såsom barberblade eller tandbørster).

Tal med lægen om, hvilke andre forholdsregler der er nødvendige for yderligere at reducere risikoen for at få hiv.

Reducer risikoen for at få hiv:

Der er risiko for at resistens over for dette lægemiddel, hvis du bliver inficeret med hiv. Det betyder, at lægemidlet derefter ikke vil kunne forhindre en hiv-infektion. For at minimere denne risiko og for at forhindre infektion med hiv er det vigtigt, at du:

- **møder op til dine planlagte aftaler** for at få din injektion med Apretude. Tal med din læge, hvis du overvejer at stoppe med at få injektioner, da dette kan øge risikoen for at få en hiv-infektion. Hvis du vælger at stoppe, eller du får din injektion af Apretude for sent, skal du tage andre lægemidler eller anvende forsigtighedsregler for at reducere risikoen for at få hiv og muligvis udvikle viral resistens.
- **bliv testet for hiv** når din læge siger det. Du skal testes regelmæssigt for at være sikker på, at du fortsat er hiv-1-negativ, mens du får Apretude.
- **fortæl det til din læge med det samme**, hvis du tror, at du er blevet inficeret med hiv (du får muligvis en influenzalignende sygdom). Lægen ønsker muligvis at lave flere test for at være sikker på, at du stadig er hiv-negativ.

### **Apretude-injektionsvæske er et langtidsvirkende lægemiddel**

Hvis du stopper med at få injektioner med Apretude, vil du stadig have cabotegravir i dit system i op til et år eller mere efter din sidste injektion, **men dette vil ikke være nok til at beskytte dig mod at blive inficeret.**

Det er vigtigt, at du møder op til dine planlagte aftaler for at få din injektion med Apretude. Tal med lægen, hvis du overvejer at stoppe PrEP.

Når du stopper injektionerne af Apretude, skal du muligvis tage andre lægemidler eller anvende forsigtighedsregler for at reducere risikoen for at få en hiv-infektion eller bruge andre forholdsregler for sikker sex.

### Leverproblemer

Fortæl din læge, hvis du har leverproblemer. Det kan være nødvendigt at overvåge dig tættere. (Se også *"Ikke almindelige bivirkninger"* i punkt 4).

### Unge



Din læge vil diskutere dit mentale helbred med dig før og mens du får Apretude. Fortæl lægen, hvis du har psykiske problemer. Du skal muligvis følges lidt oftere (se også punkt 4)

#### Allergisk reaktion

Apretude indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, inklusiv cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en *overfølsomhedsreaktion*. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du får Apretude.

➔ **Læs oplysningerne** under ”Mulige bivirkninger” i punkt 4 i denne indlægsseddel.

#### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn eller unge, som vejer under 35 kg, da det ikke er blevet undersøgt hos disse personer.

#### **Brug af andre lægemidler sammen med Apretude**

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også anden medicin, som ikke er købt på recept.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Apretude eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Apretude kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

**Apretude må ikke gives** sammen med visse andre lægemidler, som kan påvirke effekten af medicinen (se ”Brug ikke Apretude” i punkt 2). Disse tilstande omfatter:

- *carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital* (lægemidler til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald)
- *rifampicin* eller *rifapentin* (lægemidler til behandling af visse bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).

**Fortæl lægen**, hvis du tager:

- **rifabutin** (til behandling af nogle bakterieinfektioner, såsom tuberkulose). Du skal muligvis have injektioner af Apretude oftere.

➔ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du får dette lægemiddel. Lægen kan beslutte, om du har brug for flere kontroller.

#### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

#### Graviditet

Apretude bør ikke anvendes under graviditeten. Virkningen af Apretude på human graviditet er ukendt. Tal med lægen: hvis du kan blive gravid, hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid. Stop med at komme til dine aftaler for at få Apretude uden at konsultere lægen. Din læge vil vurdere fordelene for dig og risikoen for dit barn ved at starte på/fortsætte med Apretude.

#### Amning

Det er ukendt, om indholdsstofferne i Apretude udskilles med modermælken. Det er dog muligt, at cabotegravir kan udskilles i modermælken i op til 12 måneder efter den sidste injektion med Apretude. Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med lægen. Din læge vil vurdere fordelene og risiciene for dig og dit barn ved at amme.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Apretude kan gøre dig svimmel og give andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

➔ **Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

### 3. Sådan vil du få Apretude

Dette lægemiddel gives som en injektion på 600 mg. Du vil få Apretude af en læge eller sygeplejerske i musklen i din bagdel.

**Før du får Apretude**, skal du have en hiv-negativ test.

Du får din første og anden dosis Apretude med én måneds mellemrum. Efter den anden dosis skal du have Apretude som en enkelt injektion hver 2. måned.

Før du begynder på behandlingen med injektioner med Apretude, kan du og din læge beslutte først at tage tabletter med cabotegravir (kaldet *oral indledning*). Indledningsperioden gør det muligt for dig og lægen at vurdere, om det er hensigtsmæssigt at fortsætte med injektioner.

Hvis du begynder din behandling med tabletter:

- Du skal tage én 30 mg Apretude tablet én gang om dagen i ca. én måned.
- Du skal første have din første injektion på samme dato som din seneste tablet eller senest 3 dage derefter.
- Du får derefter en injektion hver 2. måned

#### Injektionsplan for dosering hver 2. måned

Hvornår	Hvilken medicin
Første og anden injektion med én måneds mellemrum	Apretude 600 mg
Tredje injektion og fremefter hver anden måned	Apretude 600 mg

#### Hvis du har fået for meget injektion med Apretude

Du vil få dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske, så det er usandsynligt, at du får for meget. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret, og få behandling efter behov.

#### Hvis du har glemt at få en injektion med Apretude

**Kontakt straks lægen** for at aftale en ny tid.

Det er vigtigt, at du overholder dine regelmæssige aftaler, så du får din injektion og reducerer risikoen for at få hiv (sepunkt 2). Tal med lægen, hvis du overvejer at stoppe behandlingen med Apretude.

Tal med lægen, hvis du ikke tror, at du vil kunne få din injektion med Apretude på det sædvanlige tidspunkt. Din læge vil muligvis anbefale dig at tage cabotegravir tabletter i stedet for, indtil det er muligt for dig at få en injektion med Apretude igen.

#### Du må ikke stoppe med at få injektioner af Apretude, medmindre lægen har sagt det.

Fortsæt med at få injektioner med Apretude, så længe lægen anbefaler det. Du må ikke stoppe, medmindre lægen anbefaler dig det. Hvis du stopper, og du stadig er i risiko for at få hiv, skal lægen starte dig op på en anden PrEP-medicin senest 2 måneder efter din sidste injektion af Apretude.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Allergiske reaktioner

Apretude indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, herunder cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en overfølsomhedsreaktion.

Hvis du får nogen af følgende symptomer:

- hududslæt
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), hvilket giver vejrtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

➔ **Gå straks til lægen.** Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser for at kontrollere din lever, dine nyrer eller dit blod og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Apretude.

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- diarré
- reaktioner på injektionsstedet
  - meget almindelig: smerte og ubehag, en hård masse (induration) eller klump (knude)
  - almindelig: rødme (erytem), kløe (pruritus), hævelse, varme, følelsesløshed (anæstesi) eller blå mærker (hvilket kan omfatte misfarvning eller en ansamling af blod under huden)
  - ikke almindelig: ansamling af pus (absces)
- varm fornemmelse (pyreksi)
- ændringer i leverfunktionen (stigning i transaminaser) målt i blodprøver.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- depression
- angst
- unormale drømme
- problemer med at sove (insomni)
- svimmelhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter (abdominalsmerter)
- luftafgang fra tarmen (flatulens)
- udslæt
- muskelsmerter (myalgi)
- manglende energi (træthed)
- generel utilpashed (ubehag).

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- selvmordsforsøg
- selvmordstanker (særligt hos personer, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- nældefeber (urticaria)
- hævelse (angioødem), nogle gange af ansigtet eller munden, hvilket kan give vejrtrækningsbesvær

- døsighed (somnolens)
- vægtøgning
- svimmelhed under eller efter en injektion (vasovagale reaktioner). Dette kan medføre besvimelse
- leverskade (hepatotoksicitet). Symptomerne kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, appetitløshed, kløe, ømhed i maven, lys afføring eller usædvanligt mørk urin
- forhøjet bilirubin i blodet, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer målt i blodprøver.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, **bør du tale med din læge eller sygeplejersken**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Lægen eller sygeplejersken er ansvarlig for at opbevare lægemidlet korrekt.

Må ikke nedfrys.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Apretude indeholder**

Aktivt stof: cabotegravir.

Hvert 3 ml hætteglas indeholder 600 mg cabotegravir.

Øvrige indholdsstoffer:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Vand til injektionsvæsker

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Cabotegravir er en hvid til lyserød suspension, leveret i et brunt hætteglas med gummiprop og en aluminiumsforsøgling med et fliplåg af plastik.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Holland

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV

**România**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

# Apretude

**600 mg**

**depotinjektionsvæske,  
suspension**

**cabotegravir**

**Til intramuskulær anvendelse**

**Brugsvejledning**

**3 ml**

## Oversigt

Ved hvert besøg kræves en injektion cabotegravir 3 ml (600 mg).

Cabotegravir er en suspension, der ikke skal yderligere fortyndes eller rekonstitueres.

Cabotegravir er kun til intramuskulær anvendelse. Det skal administreres i glutealområdet.

**Bemærk:** Ventroglutealområdet anbefales.



## Oplysninger om opbevaring

• Opbevaringsbetingelserne er angivet på emballagen.



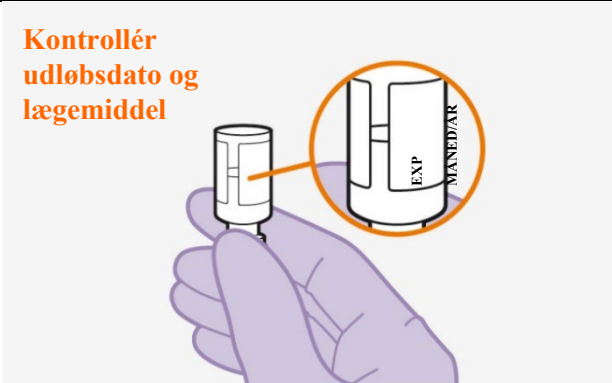

**Må ikke nedfryses.**

## Til klargøring af injektionsvæsken

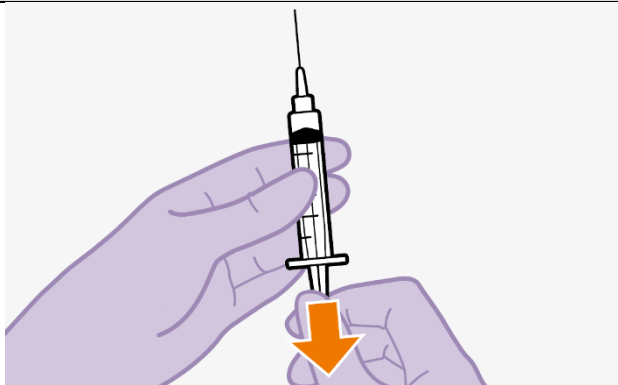
- 1 Luer-Lock-sprøjte (5 ml)
- 1 Luer-Lock aspirationsnål eller aspirationsanordning (til at trække suspensionen op)

<b>Til administration af injektionsvæsken</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 ekstra Luer-Lock-kanyle (brug en sikkerhedskanyle, hvis den er tilgængelig) på 23 gauge, 1,5"</li></ul> <p>Vurdér patientens bygning, og brug lægefaglig vurdering til at udvælge en passende kanylélængde.</p>

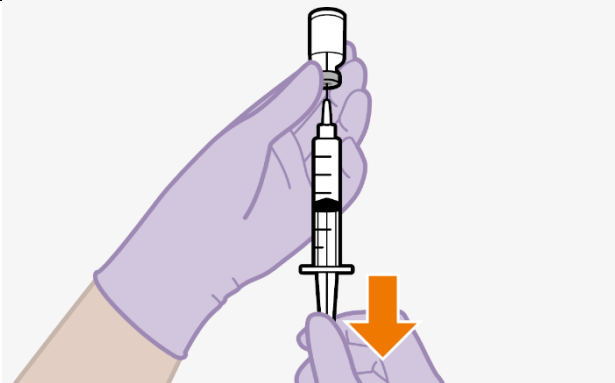
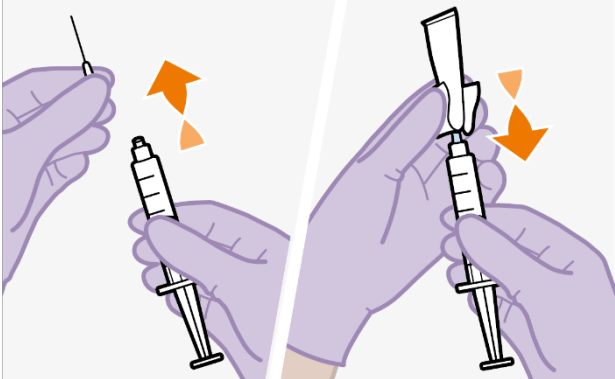
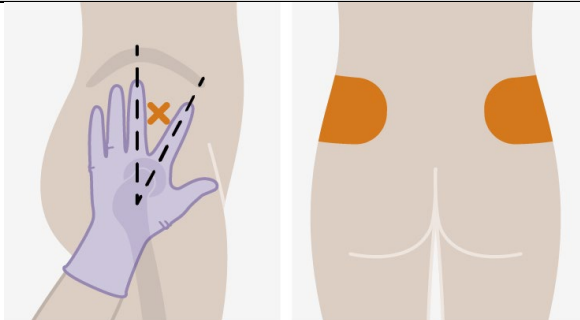


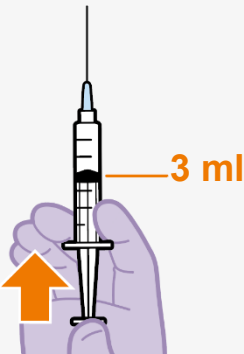
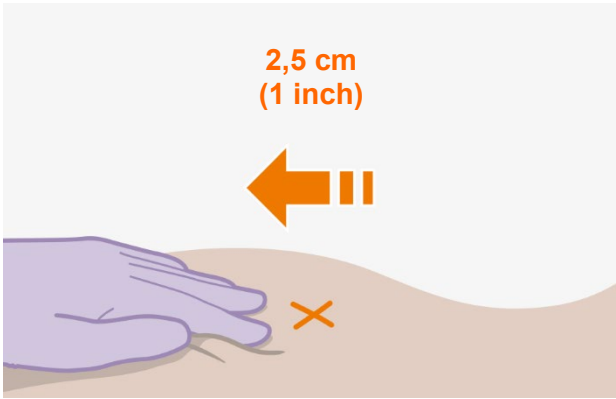
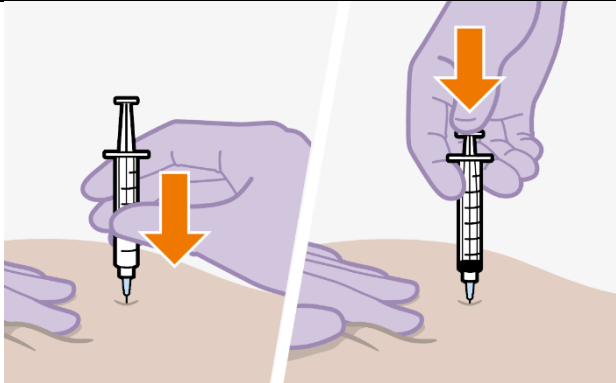
Du har også brug for	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ikke-sterile handsker</li> <li>2 alkoholservietter</li> <li>1 gazetampon</li> <li>En egnet beholder til skarpe genstande</li> </ul>	
Klargøring	
1. Inspicer hætteglasset	
<p><b>Kontrollér udløbsdato og lægemiddel</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontrollér udløbsdatoen</li> </ul> <p><b>Må ikke</b> anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inspicer hætteglasset. Hvis du ser fremmedlegemer, må du ikke bruge produktet.</li> </ul> <p><b>Bemærk:</b> Hætteglasset med cabotegravir har en brun farvetone i glasset.</p>
2. Ryst kraftigt	
<p><b>10 sek.</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hold godt fast på hætteglasset og ryst det kraftigt i 10 sekunder som vist.</li> <li>Vend hætteglasset på hovedet, og kontrollér resuspensionen. Den skal se ensartet ud. Hvis suspensionen ikke er ensartet, skal hætteglasset rystes igen.</li> <li>Det er normalt at se små luftbobler.</li> <li>Tag hætteglassets låg af.</li> <li>Aftør gummiproppen med en alkoholserviet.</li> </ul> <p><b>Lad ikke</b> noget røre gummiproppen efter, at du har aftørret den.</p>

### 3. Klargøring af sprøjten og kanylen

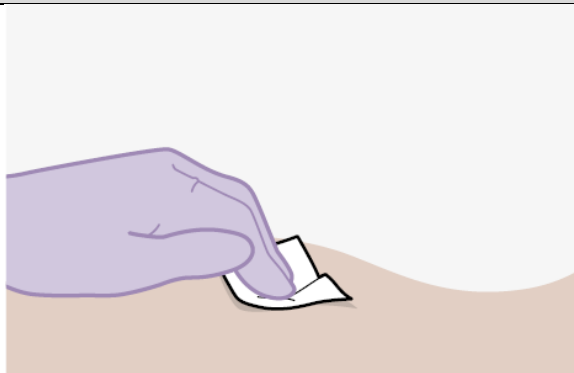


- Fortsæt med at klargøre injektionen i overensstemmelse med lokale retningslinjer.
- Eksempel: Fastgør aspirationsnålen til sprøjten.
- Det anbefales, at du sprøjter 1 ml luft ind i hætteglasset for at sikre, at det nødvendige volumen trækkes op.

4. Træk langsomt dosen op	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vend sprøjten og hætteglasset, og træk langsomt den påkrævede mængde væske op i sprøjten. Der kan være mere væske end dosens mængde.</li> </ul> <p><b>Bemærk:</b> Kontrollér, at suspensionen ser ensartet ud og er hvid til let lyserød.</p>
5. Fastgør kanylen	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Åbn kanylens emballage delvist, så du har adgang til den nederste del af kanylen.</li> <li>• Imens sprøjten holdes lodret, skal du med et fast greb skrue sprøjten på kanylen.</li> <li>• Fastgør kanylen.</li> <li>• Fjern kanylens emballage fra kanylen.</li> </ul>
Injektion	
6. Klargør injektionsstedet	
 <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <span><b>Ventrogluteal</b></span> <span><b>Dorsogluteal</b></span> </div>	<p>Injektionerne skal administreres i glutealområdet. Vælg blandt følgende områder til injektionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventrogluteal (anbefales)</li> <li>• Dorsogluteal (øvre ydre kvadrant)</li> </ul> <p><b>Bemærk:</b> Kun til intramuskulær anvendelse i glutealmusklen. <b>Må ikke</b> injiceres intravenøst.</p>

7. Fjern overskydende væske	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Træk kanylens hætte af.</li> <li>• Hold sprøjten, så kanylen peger opad. Tryk stemplet ned til 3 ml dosen for at fjerne ekstra væske og eventuelle luftbobler.</li> </ul> <p><b>Bemærk:</b> Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet. Lad huden lufttørre, før du fortsætter.</p>
8. Stræk huden	
	<p>Brug z-injektionsteknikken til at minimere lækage af lægemiddel fra injektionsstedet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved hjælp af et fast træk i den hud, der dækker injektionsstedet, flyttes huden ca. 2,5 cm (1 inch).</li> <li>• Hold den i denne position under injektionen.</li> </ul>
9. Injicér dosen	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stik kanylen ind i hele sin dybde, eller dybt nok til at nå musklen.</li> <li>• Hold stadig huden strakt, og tryk langsomt stemplet hele vejen ned.</li> <li>• Sørg for, at sprøjten er tom.</li> <li>• Træk kanylen ud, og slip straks den udstrakte hud.</li> </ul>

## 10. Vurder injektionsstedet



- Læg tryk på injektionsstedet med en gazetampon.
  - Der kan bruges et lille plaster, hvis det fortsætter med at bløde.
  - Bortskaf brugte kanyler, sprøjter og hætteglas ifølge lokale sundheds- og sikkerhedsregler.
- !** Du må ikke massere området.

## Spørgsmål og svar

### **1. Er det sikkert at opvarme hætteglasset til stuetemperatur på en hurtigere måde, hvis pakningen har været opbevaret i køleskabet?**

Du skal vente mindst 15 minutter, før du er klar til at give injektionen. Det skyldes, at medicinen skal have stuetemperatur.

Det er bedst at lade hætteglasset få stuetemperatur naturligt. Du kan dog bruge varmen fra dine hænder til at få opvarmningstiden til at gå hurtigere, men sørg for, at hætteglasset ikke bliver varmere end 30 °C.

Du må ikke bruge nogen anden opvarmningsmetode.

### **2. Hvor længe kan medicinen blive i sprøjten?**

Det er bedst at injicere medicinen (ved stuetemperatur) hurtigst muligt efter at have trukket det op. Medicinen kan dog blive i sprøjten i op til 2 timer før injektion.

Hvis medicinen bliver i sprøjten i mere end 2 timer, skal den fyldte sprøjte og kanylen kasseres.

### **3. Hvorfor skal jeg injicere luft i hætteglasset?**

Når der injiceres 1 ml luft i hætteglasset, bliver det lettere at trække dosen op i sprøjten.

Uden luften kan noget af væsken utilsigtet flyde tilbage i hætteglasset, så der er mindre medicin tilbage i sprøjten end beregnet.

### **4. Hvorfor anbefales ventrogluteal administration?**

Det anbefales at anvende gluteus medius-musklen (ventroglutealt), fordi den er placeret væk fra større nerver og blodkar. En dorso-gluteal fremgangsmåde (i gluteus maximus-musklen) er acceptabel, hvis dette foretrækkes af sundhedspersoner. Injektionen må ikke administreres på andre steder.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Apretude 30 mg filmoverttrukne tabletter cabotegravir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Apretude
3. Sådan skal du tage Apretude
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Apretude indeholder det aktive stof cabotegravir. Cabotegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes integrasehæmmere (INI'er).

Apretude anvendes som en hjælp til at forebygge hiv-1-infektion hos voksne og unge med en vægt på mindst 35 kg, som har en øget infektionsrisiko. Dette kaldes **præ-eksponeringsprofylakse: PrEP** (se punkt 2).

Det bør anvendes i kombination med sikker sexpraksis, såsom brug af kondomer.

Din læge kan råde dig at tage Apretude tabletter, før du får din første injektion med Apretude (kaldet *oral indledning*, se punkt 3).

Hvis du får injektioner med Apretude, men du ikke er i stand til at få din injektion, kan lægen også anbefale, at du tager Apretude tabletter i stedet for, indtil du kan få injektionen igen (se punkt 3).

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Apretude tabletter

##### Brug ikke Apretude:

- hvis du er **allergisk** (*overfølsom*) over for cabotegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Apretude (angivet i punkt 6)
- hvis du er **hiv-positiv** eller ikke ved, om du er hiv-positiv. Apretude kan kun hjælpe med at reducere risikoen for at få hiv, før du bliver inficeret. **Før du tager Apretude**, skal du testes for at være sikker på, at du er hiv-negativ
- hvis du **tager nogle af følgende lægemidler**:

- *carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital* (lægemidler til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald)
- *rifampicin* eller *rifapentin* (lægemidler til behandling af visse bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).

Disse lægemidler reducerer effektiviteten af Apretude ved at reducere mængden af Apretude i blodet

➔ Hvis du mener, at dette gælder for dig, eller du ikke er sikker, **skal du fortælle det til lægen.**

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kun at tage Apretude forhindrer muligvis ikke en hiv-infektion.

Hiv-infektion overføres ved seksuel kontakt med en person, som er hiv-positiv, eller ved overførsel af inficeret blod. Selvom Apretude reducerer risikoen for at blive inficeret, kan du stadig få hiv, når du tager dette lægemiddel.

Der bør træffes andre foranstaltninger for yderligere at reducere risikoen for at få hiv:

- **Blive testet** for andre seksuelt overførte infektioner, når din læge siger det. Disse infektioner øger risikoen for at blive inficeret med hiv.
- **Brug et kondom**, når du har oral eller penetrerende sex.
- Undlade at dele eller genbruge nåle eller andet injektions- eller medicinudstyr.
- Undlade at dele personlige ting, som der kan være blod eller kropsvæsker på (såsom barberblade eller tandbørster).

Tal med lægen om, hvilke andre forholdsregler der er nødvendige for yderligere at reducere risikoen for at få hiv.

Reducer risikoen for at få hiv:

Der er risiko for at resistens over for dette lægemiddel, hvis du bliver inficeret med hiv. Det betyder, at lægemidlet derefter ikke kan forhindre en hiv-infektion. For at minimere denne risiko og for at forhindre infektion med hiv er det vigtigt, at du:

- **tager Apretude tabletter hver dag** for at reducere risikoen, og ikke kun når du tror, du har været i risiko for at få en hiv-infektion. Du må ikke gå glip af nogen doser af Apretude eller holde op med at tage det. Manglende doser kan øge din risiko for at få en hiv-infektion.
- **bliver testet for hiv** når din læge siger det. Du skal testes regelmæssigt for at være sikker på, at du fortsat er hiv-1-negativ, mens du tager Apretude.
- **fortæller det til din læge med det samme**, hvis du tror, at du er blevet inficeret med hiv (du får muligvis en influenzalignende sygdom). Lægen ønsker muligvis at lave flere test for at være sikker på, at du stadig er hiv-negativ.

### Leverproblemer

Fortæl din læge, hvis du har leverproblemer. Det kan være nødvendigt at overvåge dig tættere. (Se også "*Ikke almindelige bivirkninger*" i punkt 4).

### Unge

Din læge vil diskutere dit mentale helbred med dig før og mens du får Apretude. Fortæl lægen, hvis du har psykiske problemer. Du skal muligvis følges list oftere (se også punkt 4)



### Allergisk reaktion

Apretude indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, inklusiv cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en *overfølsomhedsreaktion*. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du får Apretude.

➔ **Læs oplysningerne** under "Mulige bivirkninger" i punkt 4 i denne indlægsseddel.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn eller unge under 12 år, eller som vejer under 35 kg, da det ikke er blevet undersøgt hos disse personer.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Apretude**

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også anden medicin, som ikke er købt på recept.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Apretude eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Apretude kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

**Apretude må ikke gives** sammen med visse andre lægemidler, som kan påvirke effekten af medicinen (se "Brug ikke Apretude" i punkt 2). Disse tilstande omfatter:

- *carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin* (lægemidler, som bruges til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald)
- *rifampicin eller rifapentin* (lægemidler til behandling af visse bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).

**Fortæl lægen**, hvis du tager:

- **antacida** (lægemidler til behandling af fordøjelsesbesvær og halsbrand). Antacida kan forhindre, at medicinen i Apretude tabletter bliver absorberet i din krop. **Tag ikke et disse lægemidler** i 2 timer, før du tager Apretude, eller i mindst 4 timer efter at du har taget det.

➔ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager dette lægemiddel. Lægen kan beslutte, om du har brug for flere kontroller.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### **Graviditet**

Apretude bør ikke anvendes under graviditeten. Virkningen af Apretude på human graviditet er ukendt. Tal med lægen: hvis du kan blive gravid, hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid. Din læge vil vurdere fordelene for dig og risikoen for dit barn ved at starte på/fortsætte med Apretude.

#### **Amning**

Det er ukendt, om indholdsstofferne i Apretude udskilles med modermælken.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med lægen. Din læge vil vurdere fordelene og risiciene for dig og dit barn ved at amme.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Apretude kan gøre dig svimmel og give andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

➔ **Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

### **Apretude indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Apretude indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Apretude tabletter**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

**Før du får Apretude**, skal du have en hiv-negativ test.

Når du begynder på behandlingen med injektioner med Apretude, kan du og din læge beslutte, at du først skal starte behandlingen med tabletter med cabotegravir i en oral indledningsperiode. Dette gør det muligt for lægen at vurdere, om det er hensigtsmæssigt at fortsætte med månedlige injektioner.

Hvis du begynder din behandling med tabletter til den orale indledning:

- Du skal tage én 30 mg Apretude tablet én gang om dagen i ca. én måned.
- **Efter én måned med tabletter** skal du have din første injektion samme dag som din sidste tablet eller senest 3 dage derefter.
- Du får derefter en injektion hver 2. måned

### **Behandlingsplan med oral indledning**

Hvornår	Hvilken medicin
Måned 1	30 mg Apretude tablet én gang dagligt
I måned 2 og måned 3	600 mg Apretude injektionsvæske hver måned
Måned 5 og fremefter	600 mg Apretude injektionsvæske hver anden måned

Hvis du ikke er i stand til at få din injektion med Apretude, kan lægen anbefale dig at tage Apretude tabletter i stedet for, indtil du kan få en injektion igen.

### **Sådan skal du tage tabletterne**

Apretude tabletter skal synkes med en lille smule vand. De kan tages med eller uden mad. Du må ikke tage antacida (medicin til behandling af fordøjelsesbesvær og halsbrand) i 2 timer umiddelbart før du tager en Apretude tablet eller i mindst 4 timer efter du har taget det, da dette kan modvirke optagelsen af Apretude tabletter i kroppen og gøre det mindre effektivt.

### **Hvis du har taget for meget Apretude**

Hvis du har taget for mange Apretude, **tabletter, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for at få vejledning** og behandling efter behov. Tag Apretude tabletflasken med, hvis det er muligt.

### **Hvis du har glemt at tage Apretude**

Hvis du bemærker det inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor du plejer at tage Apretude, skal du tage den manglende tablet så hurtigt som muligt. Hvis du bemærker det efter 12 timer, skal du springe denne dosis over og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

**Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du kaster op inden for 4 timer efter at have taget Apretude, skal du tage en ny tablet. Hvis du kaster op mere end 4 timer efter at have taget Apretude, skal du ikke tage en ny tablet før din næste planlagte dosis.

**Du må ikke stoppe med at tage Apretude, medmindre lægen har sagt det**

Tag Apretude så længe, som lægen anbefaler. Du må ikke stoppe, medmindre lægen anbefaler dig det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Allergiske reaktioner**

Apretude indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, herunder cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en overfølsomhedsreaktion.

Hvis du får nogen af følgende symptomer:

- hududslæt
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), hvilket giver vejrtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

➔ **Gå straks til lægen.** Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser for at kontrollere din lever, dine nyrer eller dit blod og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Apretude.

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- diarré
- feber (*pyreksi*)
- ændringer i leverfunktionen (stigning i transaminaser) målt i blodprøver.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- depression
- angst
- unormale drømme
- problemer med at sove (insomni)
- svimmelhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter (abdominalsmerter)
- luftafgang fra tarmen (flatulens)
- udslæt
- muskelsmerter (myalgi)
- manglende energi (træthed)
- generel utilpashed (ubehag).

### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- selvmordsforsøg og selvmordstanker (særligt hos personer, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- nældefeber (urticaria)
- hævelse (angioødem), nogle gange af ansigtet eller munden, hvilket kan give vejtrækningsbesvær
- døsighed (somnolens)
- vægtøgning
- leverskade (hepatotoksicitet). Symptomerne kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, appetitløshed, kløe, ømhed i maven, lys afføring eller usædvanligt mørk urin
- forhøjet bilirubin i blodet, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer målt i blodprøver.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, **bør du tale med din læge eller sygeplejersken**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Apretude indeholder**

Aktivt stof: cabotegravir. Hver tablet indeholder 30 mg cabotegravir.

Øvrige indholdsstoffer:

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Hypromellose (E464)

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Apretude filmovertrukne tabletter er hvide, ovale filmovertrukne tabletter, præget med "SV CTV" på den ene side.

De filmovertrukne tabletter fås i beholdere med børnesikret låg.

Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

**Polska**

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

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Ireland**

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

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.