

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Apretude 600 mg stungulyf, forðadreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 600 mg cabotegravir í 3 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðadreifa.

Hvít eða ljósbleik dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Apretude er notað samhliða öruggu kynlífi til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu (PrEP, pre-exposure prophylaxis) til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu sem smitast við kynmök hjá fullorðnum og unglingum í áhættuhóp sem vega minnst 35 kg (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun Apretude á að vera í höndum læknis með reynslu af fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP) fyrir HIV.

Hver inndæling á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns.

Nauðsynlegt er að prófa fyrir HIV-1 áður en meðferð með cabotegraviri er hafin og við hverja inndælingu með cabotegraviri (sjá kafla 4.3). Samsett mótefnavaka-/mótefnapróf sem og próf sem byggist á HIV-RNA eiga bæði að vera neikvæð. Læknum er ráðlagt að gera bæði þessi próf jafnvel þótt niðurstöður prófs sem byggist á HIV-RNA verði tiltækar eftir inndælingu cabotegravirs. Ef samsett prófunaráætlun með báðum prófunum er ekki fyrir hendi á að fylgja staðbundnum leiðbeiningum við prófun.

Áður en meðferð með Apretude hefst á að velja einstaklinga vandlega og þeir þurfa að samþykkja nauðsynlega skammtaáætlun og ráðgjöf um mikilvægi þess að koma í áætlaðar heimsóknir fyrir lyfjagjöf samkvæmt skammtaáætlun til þess að hjálpa til við að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu.

Heilbrigðisstarfsmaður og einstaklingurinn geta tekið ákvörðun um notkun cabotegravir taflna sem innleiðingu með lyfinu til inntöku áður en inndæling með Apretude er hafin til þess að meta þolanleika (sjá töflu 1) eða geta farið beint í notkun Apretude stungulyfs (sjá SmPC fyrir Apretude stungulyf)).

Skammtar

Innleiðing með lyfjum til inntöku

Sjá SmPC fyrir Apretude töflur fyrir upplýsingar um innleiðingu með lyfinu til inntöku.

Inndæling

Upphafsinndælingar

Ráðlagður upphafsskammtur er stök 600 mg inndæling í vöðva. Ef byrjað hefur verið á innleiðingu með lyfinu til inntöku á fyrsta inndælingin að vera fyrirhuguð síðasta dag innleiðingar með lyfinu til inntöku eða innan þriggja daga þaðan í frá.

Einum mánuði síðar á að gefa seinni 600 mg inndælinguna í vöðva. Seinni 600 mg upphafsinndælinguna má gefa allt að 7 dögum fyrir eða eftir áætlaða dagsetningu.

Framhaldsinndælingar – með 2 mánaða millibili

Eftir seinni upphafsinndælinguna er ráðlagður skammtur framhaldsinndælingar hjá fullorðnum stök 600 mg inndæling í vöðva á 2 mánaða fresti. Inndælinguna má gefa allt að 7 dögum fyrir eða eftir áætlaða dagsetningu inndælingarinnar.

Tafla 1 Ráðlögð skammtaáætlun við gjöf í vöðva

	Upphafsinndælingar (með mánaðar millibili)	Framhaldsinndælingar (með tveggja mánaða millibili)
Lyf	Beint í inndælingu: mánuðir 1 og 2 eða Eftir innleiðingu með lyfinu til inntöku: mánuðir 2 og 3	Tveimur mánuðum eftir seinni upphafsinndælinguna og síðan á 2 mánaða fresti
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Skammtar sem falla niður

Endurmata á meðferð einstaklinga sem missa af fyrirhugaðri heimsókn fyrir inndælingu til þess að tryggja að enn sé viðeigandi að halda áfram fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP).

Ef ekki er hægt að koma í veg fyrir að meira en 7 dagar líði frá fyrirhugaðri inndælingu, fellur sá skammtur niður. Þess vegna má nota cabotegravir 30 mg töflur einu sinni á dag í allt að tvo mánuði til að koma í staðinn fyrir eina fyrirhugaða heimsókn fyrir inndælingu. Fyrsta skammt meðferðar með cabotegraviri til inntöku (eða annarar PrEP meðferðar til inntöku) á að taka u.þ.b. tveimur mánuðum (+/- 7 dagar) eftir síðustu cabotegravir inndælingu. Fyrir PrEP til inntöku lengur en í tvo mánuði er önnur PrEP áætlun fyrir cabotegravir til inntöku ráðlögð.

Hefja á inndælingu á ný sama dag og skömmtun með cabotegraviri til inntöku er lokið eða innan þriggja daga þaðan í frá, eins og ráðlagt er í töflu 2.

Tafla 2 Ráðleggingar um skammta fyrir inndælingu þegar inndæling hefur fallið niður eða eftir cabotegravir (PrEP) til inntöku í stað inndælingar

Skammtar sem falla niður	
Tími frá síðustu inndælingu	Ráðleggingar
Ef seinni inndælingin gleymist og tími frá fyrstu inndælingu er:	
≤ 2 mánuðir	Ein 600 mg inndæling er gefin eins fljótt og mögulegt er og síðan er haldið áfram með skammtaáætlun fyrir inndælingu á 2 mánaða fresti.
> 2 mánuðir	Inndæling hafin á ný með einni 600 mg upphafsinndælingu, fylgt eftir með annarri 600 mg upphafsinndælingu einum mánuði síðar. Síðan er skammtaáætlun fyrir inndælingu á 2 mánaða fresti fylgt.

Ef þriðja eða síðari inndæling fellur niður og tími frá síðustu inndælingu er :	
≤ 3 mánuðir	Ein 600 mg inndæling er gefin eins fljótt og mögulegt er og síðan er haldið áfram með skammtaáætlun fyrir inndælingu á 2 mánaða fresti.
> 3 mánuðir	Inndæling hafin á ný með einni 600 mg upphafsinnndælingu, fylgt eftir með annarri 600 mg upphafsinnndælingu einum mánuði síðar. Síðan er skammtaáætlun fyrir inndælingu á 2 mánaða fresti fylgt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá öldruðum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabotegravirs hjá einstaklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá þeim sem eru með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sem eru með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, [sjá kafla 5.2]). Gæta á varúðar við gjöf cabotegravirs við verulega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá þeim sem eru með vægt (kreatínínúthreinsun ≥ 60 til < 90 ml/mín), meðal (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 60 ml/mín), eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 til < 30 ml/mín. og eru ekki í skilun [sjá kafla 5.2]). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða á nýrnauppbótarmeðferð. Þar sem cabotegravir er meira en 99% próteinbundið er ekki gert ráð fyrir að skilun breyti útsetningu fyrir cabotegraviri. Gæta á varúðar við gjöf cabotegravirs hjá þeim sem eru á nýrnauppbótarmeðferð.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun cabotegravirs hjá börnum og unglingum sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í vöðva. Inndælingu verður að gefa kviðlægt í þjövöðva (ventrogluteal) (ráðlagt þar sem það er fjarri helstu taugum og blóðæðum) eða baklægt í þjövöðva (dorsogluteal).

Gæta á varúðar til að forðast inndælingu í blóðæð í ógáti.

Þegar dreifan hefur verið dregin upp í sprautuna á að gefa inndælinguna eins fljótt og mögulegt er, en dreifan má vera í sprautunni í allt að 2 klst. Ef lyfið er lengur í sprautunni en í 2 klst. verður að farga sprautunni og nálinni.

Þegar Apretude stungulyf er gefið á heilbrigðisstarfsmaður að hafa líkamspyngdarstuðul í huga til þess að tryggja að nálin sé nógu löng til að ná í þjövöðva.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Einstaklingar þar sem óvíst er um sýkingu eða sem eru HIV-1 jákvæðir (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Gjöf samhliða rifampicini, rifapentini, carbamazepini, oxcarbazepini, phenytoini eða phenobarbitali (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Heildarforvarnir gegn HIV-1 sýkingu

Ekki er víst að Apretude sé alltaf áhrifaríkt til að koma í veg fyrir HIV-1 sýkingu (sjá kafla 5.1). Þéttni cabotegravirs í tengslum við verulega veiruhamlandi virkni (>4 faldur próteinaðlagður heftistyrkur, PA-IC90, sjá kafla 5.2) er náð og viðhaldið innan nokkurra klukkustunda eftir að innleiðing með lyfinu til inntöku er hafin og innan 7 daga frá fyrstu inndælingu (án innleiðingar með lyfinu til inntöku). Nákvæmur tími frá því að meðferð með Apretude við HIV-1 sem PrEP er hafin þar til hámarksvörn gegn HIV-1 sýkingu er náð er ekki þekktur.

Apretude á að nota sem PrEP sem hluta af heildar HIV-1 forvarnaráætlun þ. á m. aðrar HIV-1 fyrirbyggjandi aðgerðir (t.d. þekkt HIV-1 ástand, regluleg próf fyrir öðrum sýkingum sem smitast við kynmök, notkun smokks).

Apretude skal eingöngu að nota til þess að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu hjá einstaklingum sem staðfest hefur verið að séu HIV neikvæðir (sjá kafla 4.3). Fyrir hverja inndælingu með Apretude á að staðfesta á ný hvort einstaklingur sé HIV neikvæður. Samsett mótefnavaka-/mótefnapróf sem og próf sem byggist á HIV-RNA eiga bæði að vera neikvæð. Læknum er ráðlagt að gera bæði þessi próf jafnvel þótt niðurstöður prófs sem byggist á HIV-RNA verði tiltækar eftir inndælingu cabotegravirs. Ef samsett prófunaráætlun með báðum prófunum er ekki fyrir hendi á að fylgja staðbundnum leiðbeiningum við prófun meðan á notkun Apretude stendur.

Ef klínísk einkenni í samræmi við bráða veirusýkingu eru til staðar og grunur er um nýlega (< 1 mánuður) útsetningu fyrir HIV-1 á að staðfesta HIV-1 neikvæðni á ný.

Hugsanleg hætta á ónæmi

Hugsanleg hætta er á myndun ónæmis fyrir cabotegraviri ef einstaklingur fær HIV-1 annaðhvort fyrir notkun Apretude eða meðan á henni stendur eða eftir að notkun Apretude hefur verið hætt (sjá Langverkandi eiginleikar Apretude stungulyfs). Til að lágmarka þessa hættu er nauðsynlegt að staðfesta neikvæða HIV-1 stöðu við hverja inndælingu Apretude. Samsett mótefnavaka-/mótefnapróf sem og próf sem byggist á HIV-RNA eiga bæði að vera neikvæð. Læknum er ráðlagt að gera bæði þessi próf jafnvel þótt niðurstöður prófs sem byggist á HIV-RNA verði tiltækar eftir inndælingu cabotegravirs. Ef samsett prófunaráætlun með báðum prófunum er ekki fyrir hendi á að fylgja staðbundnum leiðbeiningum við prófun.

Hefja á tafarlaust retróveirumeðferð hjá þeim sem greinast með HIV-1.

Apretude eitt og sér er ekki fullkomin meðferð við HIV-1 og HIV-1 þolmyndandi stökkbreytingar hafa komið fram hjá sumum sem eru með ógreinda HIV-1 sýkingu og hafa eingöngu fengið Apretude.

Mikilvægi meðferðarhaldni

Ráðleggja á einstaklingum reglulega að fylgja algjörlega ráðlagðri skömmtun við innleiðingu með lyfinu til inntöku og skammtaáætlun fyrir inndælingu til þess að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu og hugsanlegri myndun ónæmis.

Langverkandi eiginleikar Apretude stungulyfs

Eitthvert magn af cabotegraviri getur haldist í blóðrás í lengri tíma (allt að 12 mánuði eða lengur), þess vegna á að hafa eiginleika forðaverkunar Apretude stungulyfs í huga þegar notkun lyfsins er hætt og þegar valin er notkun á annarri, ekki langverkandi, PrEP meðferð, eins lengi eða á sérhverjum tíma sem einhver hætta er á HIV sýkingu á næstu mánuðum eftir að notkun Apretude hefur verið hætt (sjá kafla 5.2).

Heilbrigðisstarfsmenn eiga að ræða ávinning og áhættu af notkun Apretude hjá konum sem geta orðið

þungaðar eða á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Alvarleg húðviðbrögð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarlegu húðviðbrögðin Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við inndælingu með cabotegraviri.

Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með húðviðbrögðum. Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara viðbragða á að hætta tafarlaust notkun cabotegravirs og íhuga aðra fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (eins og við á). Ef sjúklingurinn fær alvarleg húðviðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos við notkun cabotegravirs, má aldrei aftur hefja meðferð með cabotegraviri hjá sjúklingnum.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í tengslum við integrasahemla þ.m.t. cabotegravir. Þessi viðbrögð einkennast af útbrotum, almennum einkennum og stundum starfstruflun í líffærum þ.m.t. lifrarskaða. Hætta á tafarlaust notkun Apretude og annarra lyfja sem grunur er um að valdi þessu ef teikn eða einkenni ofnæmis koma fram (þ.m.t. en takmarkast ekki við: veruleg útbrot eða útbrot ásamt hita, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkir, blöðrur, sár í munni, tárubólga, andlitsbjúgur, lifrabólga, rauðkyrningafjöld eða ofnæmisbjúgur). Fylgjast á með klínískri stöðu m.a. amínótransferösum í lifur og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2, Langverkandi eiginleikar Apretude stungulyfs og 4.8).

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá eiturverkun á lifur hjá takmörkuðum fjölda einstaklinga með eða án lifrarsjúkdóms sem fengu cabotegravir (sjá kafla 4.8). Innleiðing cabotegravirs til inntöku var gerð í klínískum rannsóknum til að hjálpa til við að greina þá sem gætu verið í hættu á að fá eiturverkun á lifur.

Klínískt eftirlit og eftirlit með rannsóknaniðurstöðum er ráðlagt og hætta á meðferð með Apretude ef eiturverkun á lifur hefur verið staðfest og veita meðferð eftir því sem við á klínískt (sjá Langverkandi eiginleikar Apretude stungulyfs).

Unglingar

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígstilraunum við notkun cabotegravirs, einkum hjá þeim sem eru með geðræna sjúkdóma fyrir (sjá kafla 4.8). Enda þótt klínískar rannsóknir hafi ekki sýnt aukna tíðni geðsjúkdóma hjá unglingum samanborið við fullorðna á samt sem áður, með tilliti til viðkvæmni hjá unglingum, að veita þeim ráðgjöf áður en lyfinu er ávísað og reglulega meðan á notkun Apretude stendur og veita meðferð eftir því sem við á klínískt.

Lyfjamilliverkanir

Gæta á varúðar þegar Apretude stungulyfi er ávísað ásamt lyfjum sem geta dregið úr útsetningu fyrir því (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf cabotegravirs

Cabotegravir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)) og í minna mæli fyrir tilstilli UGT1A9. Gert er ráð fyrir að lyf sem eru öflugir UGT1A1 eða UGT1A9 virkjar dragi úr þéttni cabotegravirs í plasma sem leiðir til verkunarleysis (sjá kafla 4.3 og töflu 3 hér á eftir). Hjá slökum UGT1A1 umbrjótum sem sýna hámarks klíníska UGT1A1 hömlun er

aukning á meðalgildi AUC, C_{max} og C_{tau} eftir inntöku cabotegravirs sem er allt að 1,5 föld. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta Apertude þegar UGT1A1 hemlar eru til staðar.

Cabotegravir er hvarfefni P-gp (P-glycoprotein) og BCRP (breast cancer resistance protein) en vegna þess hve gegndræpi þess er mikið er ekki gert ráð fyrir breytingu á frásogi þegar það er gefið samhliða annaðhvort P-gp eða BCRP hemlum.

Áhrif cabotegravirs á lyfjahvörf annarra lyfja

In vivo hafði cabotegravir ekki áhrif á midazolam sem er cýtókróm P450 (CYP) 3A4 könnunarlyf (probe). *In vitro* var cabotegravir ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4 virkir.

In vitro hamlaði cabotegravir OAT1 (organic anion transporters) ($IC_{50}=0,81 \mu M$) og OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Þess vegna er ráðlagt að gæta varúðar við samhliðagjöf OAT1/3 hvarfefna (t.d. metótrexats) með þröngt lækningalegt hlutfall.

Byggt á eiginleikum *in vitro* og klínískum milliverkunum cabotegravirs er ekki gert ráð fyrir breytingu á þéttni annarra retróveirulyfja þ.m.t. próteasahemlar, núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, integrasahemlar, inngönguhemlar (entry inhibitors) og ibalizumab.

Rannsóknir á milliverkunum hafa ekki verið gerðar með cabotegravir stungulyfi. Upplýsingar um lyfjamilliverkanir í töflu 3 eru fengnar úr rannsóknum með cabotegraviri til inntöku (aukning er gefin til kynna sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“, svæði undir þéttiferli á móti tíma sem „AUC“, hámarksþéttni „ C_{max} “, þéttni í lok skammtabils „ C_{τ} “).

Tafla 3 Lyfjamilliverkanir

Lyfs samkvæmt meðferðarsviði	Milliverkun Breyting á margfeldismeðaltali (%)	Ráðleggingar við samhliðagjöf
<i>HIV-1 veirulyf</i>		
Bakritahemill sem ekki er núkleósíð: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	Etravirin hafði ekki marktæk áhrif á plasmabéttni cabotegravirs. Ekki þarf að breyta skammti Apertude þegar inndæling er hafin eftir notkun etravirins.
Bakritahemill sem ekki er núkleósíð: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_{τ} ↓ 8%	Rilpivirin hafði ekki marktæk áhrif á plasmabéttni cabotegravirs og öfugt. Ekki þarf að breyta skammti Apertude eða rilpivirins við samhliðagjöf.
<i>Krampaleysandi lyf</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Umbrotsörvar geta dregið marktækt úr plasmabéttni cabotegravirs. Ekki má gefa þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Rifampicin dregur marktækt úr plasmabéttni cabotegravirs sem getur valdið verkunarleysi. Skammtaráðleggingar við samhliðagjöf Apertude og rifampicins hafa ekki verið staðfestar og ekki má gefa

		Apretude samhliða rifampicini (sjá kafla 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin getur dregið marktækt úr plasmabéttni cabotegravirs. Ekki má gefa þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Þegar gjöf rifabutins er hafin áður eða samhliða fyrstu upphafsinnndælingu cabotegravirs er ráðlagður skammtur cabotegravirs ein 600 mg inndæling fylgt eftir með annarri 600 mg upphafsinnndælingu 2 vikum síðar og síðan mánaðarlega meðan á gjöf rifabutins stendur. Þegar gjöf rifabutins er hafin samhliða seinni upphafsinnndælingunni eða síðar er ráðlögð skammtaáætlun 600 mg mánaðarlega meðan á gjöf rifabutins stendur. Þegar notkun rifabutins hefur verið hætt er ráðlagður skammtur cabotegravirs 600 mg á 2 mánaða fresti.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Ethinylestradiol (EE) og Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	Cabotegravir hafði ekki veruleg áhrif á plasmabéttni ethinylestradiols og levonorgestrels sem skiptir máli klínískt. Ekki þarf að breyta skammti getnaðarvarnarlyfja til inntöku við gjöf samhliða Apretude.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Upplýsa á konur sem geta orðið þungaðar um langverkandi eiginleika cabotegravirs stungulyfs. Ef þungun er fyrirhuguð á að ræða ávinning og áhættu þess að hefja/halda áfram PrEP með Apretude (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabotegravirs hjá þunguðum konum. Áhrif cabotegravirs á meðgöngu eru ekki þekkt.

Cabotegravir hafði ekki vanskapandi áhrif við rannsókn á ungafullum rottum og kaninum en útsetningu sem var meiri en við meðferðarskammt sýndi fram á eiturverkun á æxlun hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvaða þýðingu þetta hefur hjá mönnum.

Apretude stungulyf er ekki ráðlagt á meðgöngu nema áætlaður ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

Cabotegravir hefur greinst í blóðrás í allt að 12 mánuði eða lengur eftir inndælingu, þess vegna á að íhuga hugsanlega útsetningu fyrir fóstur á meðgöngu (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Gert er ráð fyrir að cabotegravir skiljist út í brjóstamjólk samkvæmt upplýsingum úr rannsóknum á dýrum enda þótt það hafi ekki verið staðfest hjá mönnum. Cabotegravir getur verið til staðar í brjóstamjólki í allt að 12 mánuði eða lengur eftir síðustu inndælingu Apertude.

Brjóstagjöf er eingöngu ráðlögð hjá konum ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif cabotegravirs á frjósemi hjá körlum og konum. Dýrarannsóknir benda ekki til þess að cabotegravir hafi áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenkyns dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa á einstaklinga um að tilkynnt hefur verið um sundl, svefnhöfga og þreytu meðan á meðferð með Apertude stungulyfi stendur. Hafa á í huga einstaklingsbundið klínískt ástand og aukaverkanir Apertude stungulyfs þegar hæfni til aksturs og notkunar véla er íhuguð.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í HPTN 083 voru viðbrögð á stungustað (82%), höfuðverkur (17%) og niðurgangur (14%).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í HPTN 084 voru viðbrögð á stungustað (38%), höfuðverkur (23%) og aukning transamínasa (19%).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegu húðviðbrögðin Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos í tengslum við inndælingu með cabotegraviri (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir cabotegravirs komu fram í III. stigs klínísku rannsóknunum HPTN 083 og HPTN 084 og eftir markaðssetningu. Í HPTN 083 var miðgildi tímalengdar blindaða rannsóknarlyfsins 65 vikur og 2 dagar (1 dagur til 156 vikur og 1 dagur) þar sem heildarútsetning fyrir cabotegraviri var 3.270 persónuár. Í HPTN 084 var miðgildi tímalengdar blindaða rannsóknarlyfsins 64 vikur og 1 dagur (1 dagur til 153 vikur og 1 dagur) þar sem heildarútsetning fyrir cabotegraviri var 1.920 persónuár.

Aukaverkanir sem taldar eru a.m.k. mögulega tengjast cabotegraviri hjá fullorðnum og unglingum eru taldar upp í töflu 4 eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 4 Tafla með aukaverkunum¹

MedDRA líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi*

Geðræn vandamál	Algengar	Óeðlilegir draumar Svefnleysi Þunglyndi Kvíði
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígstilraun; sjálfsvígshugsanir (sérstaklega hjá einstaklingum sem eru með geðrænan sjúkdóm)
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Svefnhöfgi Æða- og skreyjuviðbragð (svörun við inndælingu)
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur
	Algengar	Ógleði Kviðverkur ² Uppþemba Uppköst
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Eiturverkun á lifur
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot ³
	Sjaldgæfar	Ofsakláði* Ofnæmisbjúgur*
	Koma örsjaldan fyrir	Stevens-Johnson heilkenni*, húðþekjudrepslos*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti ⁵ Viðbrögð á stungustað ⁴ (verkur ⁶ og eymsli, hnúður, hersli)
	Algengar	Viðbrögð á stungustað ⁴ (þroti, mar, roði, hiti, kláði, dofi) Þreyta Lásleiki
	Sjaldgæfar	Viðbrögð á stungustað ⁴ (margúll, mislitun, ígerð)
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Aukning transamínasa
	Sjaldgæfar	Þyngdaraukning Aukið bilirúbin í blóði

¹ Tíðni aukaverkana er byggð á tilkynningum allra aukaverkana og takmarkast ekki við þær sem taldar eru a.m.k. mögulega tengjast lyfinu samkvæmt rannsóknarlækni.

² Kviðverkur felur í sér eftirfarandi MedDRA kjörheiti: verkur ofarlega í kvið, kviðverkur.

³ Útbrot fela í sér eftirfarandi MedDRA kjörheiti: útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, mislingalík útbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot.

⁴ Innrennslistengdu viðbrögðin sem talin eru upp í töflunni hafa sést hjá 2 þátttakendum eða fleiri.

⁵ Hiti felur í sér eftirfarandi MedDRA kjörheiti hita og hitatilfinningu. Greint var frá flestum aukaverkunum sem tengjast hita innan viku frá inndælingu.

⁶ Getur örsjaldan valdið tímabundinni truflun á göngulagi.

*Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Staðbundin viðbrögð á stungustað

Í HPTN 083 hættu 2% þátttakenda notkun cabotegravirs vegna innrennslistengdra viðbragða. Af 20.286 inndælingum var tilkynnt um 8.900 tilvik innrennslistengdra viðbragða. Alls fengu 2.117 þátttakendur minnst eina inndælingu. Af 1.740 (82%) þátttakendum sem fengu minnst eitt tilvik innrennslistengdra viðbragða var hámarksalvarleiki innrennslistengdra viðbragða væg viðbrögð (stig 1 hjá 34% þátttakenda), meðalmikil (stig 2 hjá 46% þátttakenda) eða veruleg (stig 3 hjá 3% þátttakenda). Miðgildi lengdar allra innrennslistengdra viðbragða var 4 dagar. Hlutfall þátttakenda sem

greindi frá innrennslistengdum viðbrögðum í hverri heimsókn og alvarleiki innrennslistengdra viðbragða minnkaði með tímanum.

Í HPTN 084 hætti enginn þátttakandi notkun cabotegravirs vegna innrennslistengdra viðbragða. Af 13.068 inndælingum var greint frá 1.171 tilviki innrennslistengdra viðbragða. Alls fengu 1.519 þátttakendur minnst eina inndælingu. Af 578 (38%) þátttakendum sem fengu minnst eitt tilvik var hámarksalvarleiki innrennslistengdra viðbragða væg viðbrögð (stig 1 hjá 25% þátttakenda), meðalmikil (stig 2 hjá 13% þátttakenda) eða veruleg (stig 3, <1% þátttakenda). Miðgildi lengdar innrennslistengdra viðbragða var 8 dagar. Hlutfall þátttakenda sem greindi frá innrennslistengdum viðbrögðum í hverri heimsókn og alvarleiki innrennslistengdra viðbragða minnkaði yfirleitt með tímanum.

Þyngdaraukning

Í rannsókn HPTN 083 höfðu þátttakendur sem fengu cabotegravir þyngst um 1,2 kg (miðgildi) (millifjórðungsbil [IQR] -1,0; 3,5; n=1.623) í viku 41 og í viku 97 um 2,1 kg (IQR; -0,9; 5,9; n=601) frá upphafsþyngd. Þeir sem voru í tenofovir disoproxil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) hópnum þyngdust um 0,0 kg (miðgildi) (IQR -2,1; 2,4; n=1.611) í viku 41 og 1,0 kg (IQR; -1,9; 4,0; n=598) í viku 97, frá upphafsþyngd.

Í rannsókn HPTN 084 höfðu þátttakendur sem fengu cabotegravir þyngst um 2,0 kg (miðgildi) (millifjórðungsbil [IQR] 0,0; 5,0; n=1.151) í viku 41 og í viku 97 um 4,0 kg (IQR; 0,0; 8,0 n=216) frá upphafsþyngd. Þeir sem voru í tenofovir disoproxil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) hópnum þyngdust um 1,0 kg (miðgildi) (IQR -1,0; 4,0; n=1.131) í viku 41 og 3,0 kg (IQR; -1,0; 6,0 n=218) í viku 97, frá upphafsþyngd.

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Í bæði HPTN 083 og HPTN 084 var svipað hlutfall þátttakenda í cabotegravir hópnum og TDF/FTC hópnum sem voru með hækkun gildi lifrartransamínasa (ALAT/ASAT) og hámarksaukning frá upphafsgildi var aðallega af stigi 1 og 2. Í HPTN 083 var fjöldi þátttakenda í cabotegravir hópnum sem fengu að hámarki 3. eða 4. stigs ALAT hækkun 40 (2%) samanborið við 44 (2%) í TDF/FTC hópnum, og 68 (3%) í cabotegravir hópnum fengu 3. eða 4. stigs ASAT hækkun frá upphafsgildi samanborið við 79 (3%) í TDF/FTC hópnum. Í HPTN 084 var fjöldi þátttakenda í cabotegravir hópnum sem fengu að hámarki 3. eða 4. stigs ALAT hækkun miðað við upphafsgildi 12 (<1%) samanborið við 18 (1%) í TDF/FTC hópnum og 15 (<1%) í cabotegravir hópnum fengu 3. eða 4. stigs ASAT hækkun miðað við upphafsgildi samanborið við 14 (<1%) í TDF/FTC hópnum. Nokkrir þátttakendur bæði í cabotegravir og TDF/FTC hópnum voru með ASAT eða ALAT hækkun sem varð til þess að notkun rannsóknarlyfsins var hætt. Í HPTN 083 var fjöldi þátttakenda í cabotegravir hópnum sem hættu meðferð vegna ALAT hækkunar 29 (1%) og 31 (1%) í TDF/FTC hópnum og vegna ASAT hækkunar 7 (<1%) og 8 (<1%). Í HPTN 084 var fjöldi þátttakenda í cabotegravir hópnum sem hættu meðferð vegna ALAT hækkunar 12 (<1%) og 15 (<1%) í TDF/FTC hópnum og enginn hætti meðferð vegna ASAT hækkunar.

Unglingar

Samkvæmt upplýsingum úr tveimur opnum fjölsetra klínískum rannsóknum (HPTN 083-01 og HPTN 084-01) með 64 HIV-ósýktum unglingum í áhættu (sem vógu ≥ 35 kg við skráningu) fengu cabotegravir, kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi hjá unglingum samanborið við öryggi hjá fullorðnum sem fengu cabotegravir í HIV-1 PrEP rannsóknunum HPTN 083 og HPTN 084.

Samkvæmt upplýsingum úr greiningu á MOCHA rannsókninni í viku 16 hjá HIV-smituðum unglingum (a.m.k 12 ára og vógu ≥ 35 kg) sem fengu samsetta bakgrunnsmeðferð með retróveirulyfjum, kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi hjá unglingum sem fengu cabotegravir til inntöku til viðbótar fylgt eftir með cabotegraviri (n = 29) stungulyfi samanborið við öryggi hjá fullorðnum sem fengu cabotegravir (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er við ofskömmtnun Apretude. Við ofskömmtnun á að viðhafa stuðningsmeðferð með viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Cabotegravir er mikið próteinbundið í plasma, en þess vegna er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja lyfið úr líkamanum með skilun. Við meðferð við ofskömmtnun Apretude stungulyfs á að hafa í huga langvarandi útsetningu fyrir lyfinu eftir inndælingu (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), integrasahemlar, ATC-flokkur: J05AJ04.

Verkunarháttur

Cabotegravir hamlar HIV integrasa með því að bindast virku seti integrasa og blokka flutningsþrep DNA samþættingu retróveiru, sem er nauðsynlegt fyrir eftirmyndun HIV.

Lyfhrif

Veiruhamlandi virkni í frumurækt

Cabotegravir sýndi veiruhamlandi virkni gegn rannsóknastofustofnum af HIV-1 villigerð þar sem meðalþéttni cabotegravirs sem var nauðsynleg til að draga um 50% (EC_{50}) úr veirueftirmyndun var 0,22 nM í einkjarnafrumum útæðablóðs, 0,74 nM í 293T frumum og 0,57 nM í MT-4 frumum. Cabotegravir sýndi fram á veiruhamlandi virkni í frumurækt gegn safni 24 HIV-1 stofna (þremur af hverjum M-flokki A, B, C, D, E, F og G og þremur af O-flokki) með EC_{50} gildi á bilinu 0,02 nM til 1,06 nM fyrir HIV-1. EC_{50} gildi fyrir cabotegravir gegn þremur HIV-2 stofnum voru á bilinu 0,10 nM til 0,14 nM.

Veiruhamlandi virkni við notkun ásamt öðrum lyfjum

Engin lyf með eðlislæga virkni gegn HIV höfðu mótverkandi áhrif á retróveiruvirkni cabotegravirs (in vitro var lagt mat á samsetningu með rilpivirini, lamivudini, tenofoviri og emtricitabini).

Ónæmi in vitro

Einangraðir stofnar HIV-1 af villigerð og virkni gegn ónæmum stofnum: veirur með > 10 falda aukningu á EC_{50} fyrir cabotegravir komu ekki fram við 112-daga ræktun (passage) stofna IIIB. Eftirfarandi stökkbreytingar integrasa komu fram eftir ræktun villigerðar HIV-1 (með T124A fjölbreytni) þegar cabotegravir var til staðar: Q146L (á bilinu 1,3-4,6 faldar breytingar (FC)), S153Y (á bilinu 2,8-8,4 faldar breytingar), og I162M (faldbreyting = 2,8). Eins og fram kemur hér að ofan er uppgötvun á T124A val á minnihlutaafbrigði sem þegar var til og hefur ekki mismunandi næmi fyrir cabotegraviri. Engar aminósýrubreytingar á integrasasvæðinu völdust þegar ræktun villigerðar HIV-1 NL-432 fór fram í návist 6,4 nM af cabotegraviri til og með dags 56.

Meðal hinna margbreytilegu stökkbrigða kom mesta margfeldi breytingar fram hjá stökkbrigðum sem innihéldu Q148K eða Q148R. E138K/Q148H leiddi til 0,92-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri en E138K/Q148R til 12-faldrar minnkunar á næmi og E138K/Q148K leiddi til 81-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. G140C/Q148R leiddi til 22-faldrar minnkunar á næmi og G140S/Q148R leiddi til 12-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. Þrátt fyrir að N155H breytti

ekki næmi fyrir cabotegraviri leiddi N155H/Q148R til 61-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. Önnur margbreytileg stökkbrigði sem leiddu til margfeldis breytinga (FC) á bilinu 5 til 10, eru: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

Ónæmi in vivo

HPTN 083

Í frumgreiningu á HPTN 083 rannsókninni voru 13 tilvik sýkinga í cabotegravir hópnum og 39 tilvik sýkinga í tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) hópnum. Í cabotegravir hópnum komu 5 tilvik sýkinga fram við gjöf cabotegravir PrEP stungulyfs hjá 4 þátttakendum sem fengu inndælingu á réttum tíma og 1 þátttakanda sem fékk inndælingu utan áætlunar. Fimm tilvik sýkinga komu fram ≥ 6 mánuðum eftir síðasta skammt af cabotegravir PrEP. Þrjú tilvik sýkinga urðu meðan á innleiðingu með lyfinu til inntöku stóð.

Gerð var tilraun til HIV arfgerðar- og svipgerðargreiningar í fyrstu heimsókn þar sem HIV veirumagn í blóði var > 500 eintök/ml. Af þeim 13 tilvikum sýkinga í cabotegravir hópnum voru 4 þátttakendur með stökkbreytingar sem leiddu til ónæmis fyrir integrasahemlum (INSTI). Af þátttakendum 4 í TDF/FTC hópnum sem voru með ónæmi fyrir núkleaseíð bakritahemlum (NRTI) (þ.m.t. 3 sem voru með fjölflokka ónæmi) voru 3 með M184V/I og einn með K65R.

Enginn þeirra 5 þátttakenda sem voru sýktir eftir langvararandi hlé á gjöf cabotegravirs voru með INSTI ónæmisstökkbreytingar. Hvorki var hægt að fá fram arfgerð né svipgerð hjá einum af þátttakendum 5, með aðeins 770 eintök/ml HIV-1 RNA. Ekki var hægt að fá fram svipgerð integrasa hjá einum af þeim 4 þátttakendum sem eftir voru. Þeir 3 þátttakendur sem þá voru eftir, voru áfram næmir fyrir öllum INSTI.

Þrír þátttakendur urðu sýktir meðan á innleiðingu með lyfinu til inntöku stóð áður en þeir fengu cabotegravir stungulyf. Einn þátttakandi með ógreinanlegt gildi cabotegravirs í plasma var ekki með INSTI ónæmisstökkbreytingar og var næmur fyrir öllum integrasahemlum. Tveir þátttakendur sem voru með greinanlega þéttni cabotegravirs í plasma voru með INSTI ónæmisstökkbreytingar. Annar þeirra var með INSTI ónæmisstökkbreytingarnar E138E/K, G140G/S, Q148R og E157Q. Ekki var hægt að fá fram svipgerð integrasa. Hinn þátttakandinn var með INSTI ónæmisstökkbreytingarnar E138A og Q148R. Þessi veira var ónæm fyrir cabotegraviri (margfeldi breytingar=5,92) en næm fyrir dolutegraviri (margfeldi breytingar=1,69).

Fimm þátttakendur fengu HIV-1 þrátt fyrir inndælingu með cabotegraviri á réttum tíma hjá 4 þátttakendum og einn þátttakandi fékk inndælingu utan áætlunar. Tveir þátttakendur voru með of lítið veirumagn í blóði til greiningar. Þriðji þátttakandinn hafði engar INSTI ónæmisstökkbreytingar í fyrstu heimsókn þar sem veirur voru í blóði (vika 17) en var með R263K 112 og 117 dögum síðar. Þrátt fyrir að ekki væri hægt að greina svipgerð 112 dögum síðar, sýndi svipgerð á degi 117 að þessi veira væri næm fyrir bæði cabotegraviri (margfeldi breytingar=2,32) og dolutegraviri (margfeldi breytingar=2,29). Fjórði þátttakandinn var með INSTI ónæmisstökkbreytingarnar G140A og Q148R. Svipgerð sýndi fram á ónæmi fyrir cabotegraviri (margfeldi breytingar=13) en næmi fyrir dolutegraviri (margfeldi breytingar=2,09). Fimmti þátttakandinn hafði engar INSTI ónæmisstökkbreytingar.

Auk þessara 13 tilvika sýkinga var einn þátttakandi til viðbótar með HIV-1 sýkingu við skráningu og var þá án INSTI ónæmisstökkbreytinga en 60 dögum síðar greindust INSTI ónæmisstökkbreytingarnar E138K og Q148K. Ekki var hægt að fá fram svipgerð.

Eftir frumgreiningu var útvíkkuð afturskyggn veiruprófun gerð til þess að geta betur lýst tímasetningu HIV sýkinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að eitt af 13 tilvikum sýkinga hjá þátttakanda sem fékk cabotegravir inndælingu á réttum tíma hafi verið algeng sýking.

HPTN 084

Í frumgreiningu á HPTN 084 rannsókninni voru 4 tilvik sýkinga í cabotegravir hópnum og 36 tilvik sýkinga í TDF/FTC hópnum.

Í cabotegravir hópnum komu 2 tilvik sýkinga fram meðan á inndælingu stóð. Einn þátttakandi fékk 3 seinkaðar cabotegravir inndælingar og í hvorugu tilvikinu var meðferðarheldni í sambandi við cabotegravir til inntöku til staðar.

Tvö tilvik sýkinga komu fram eftir síðasta skammt af cabotegraviri til inntöku. Meðferðarheldni í sambandi við cabotegravir til inntöku var ekki til staðar hjá þátttakendum tveimur. Fyrsta HIV jákvæða heimsóknin var u.þ.b. 11 vikum eftir skráningu hjá einum þátttakanda og 57 vikum eftir skráningu hjá hinum.

HIV arfgerðargreining var reynd í fyrstu heimsókn þar sem HIV veirumagn í blóði var > 500 eintök/ml (fyrsta heimsókn með veirur í blóði). Niðurstöður HIV arfgerðargreiningar lágu fyrir hjá 3 af þátttakendum 4 í cabotegravir hópnum. Engar meiriháttar INSTI ónæmisstökkbreytingar greindust.

Niðurstöður HIV arfgerðargreiningar lágu fyrir hjá 33 af 36 tilvikum sýkinga í TDF/FTC hópnum. Einn þátttakandi var með meiriháttar NRTI stökkbreytingu (M184V); þessi þátttakandi var einnig með NNRTI ónæmi með stökkbreytingu K103N. Níu aðrir þátttakendur voru með NNRTI ónæmi (7 voru með K103N eingöngu eða með E138A eða P225H; 1 var með K101E eingöngu; 1 var með E138K eingöngu).

Eftir frumgreiningu var útvíkkuð afturskyggn veiruprófun gerð til þess að geta betur lýst tímasetningu HIV-1 sýkinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að eitt tilvik af 4 HIV-1 sýkingum hjá þátttakendum sem fengu cabotegravir hafi verið algeng sýking.

Verkun og öryggi

Verkun cabotegravirs sem PrEP var metin í tveimur slembuðum (1:1), tvíblindum, fjölsetra, tvíarma samanburðarrannsóknum. Gerður var samanburður á verkun cabotegravirs og daglegri inntöku tenofovir disoproxil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC).

Þátttakendum sem var slembiraðað fengu cabotegravir upphafsinnleiðingu til inntöku, eina 30 mg cabotegravir töflu og lyfleysu daglega í allt að 5 vikur, fylgt eftir með cabotegraviri inndælingu í vöðva (stök 600 mg inndæling í mánuði 1, 2 og síðan á 2 mánaða fresti og lyfleysutafla daglega). Þátttakendum sem var slembiraðað fengu TDF/FTC og hófu inntöku með TDF 300 mg/FTC 200 mg og lyfleysu í allt að 5 vikur, fylgt eftir með inntöku TDF 300 mg/FTC 200 mg daglega og lyfleysu með inndælingu í vöðva (3 ml af 20% fitufleyti, stungulyfi í mánuði 1, 2 og síðan á 2 mánaða fresti).

HPTN 083

HPTN 083 sem er rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari með 4.566 sís körlum og trans konum sem höfðu kynmök við karla var slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort cabotegravir (n=2.281) eða TDF/FTC (n=2.285) sem blindað rannsóknarlyf fram að viku 153.

Við upphaf var miðgildi aldurs þátttakenda 26 ár, 12% voru trans konur, 72% voru ekki hvítir, 67% voru < 30 ára og < 1% voru eldri en 60 ára.

Aðalendapunkturinn var tíðni HIV sýkinga hjá þátttakendum sem var slembiraðað og fengu cabotegravir til inntöku og cabotegravir stungulyf samanborið við inntöku TDF/FTC (leiðrétt með tilliti til snemmbærrar stöðvunar). Frumgreiningin sýndi fram á yfirburði cabotegravirs samanborið við TDF/FTC með 66% áhættuminnkun á HIV sýkingu, áhættuhlutfall (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62); frekari próf sýndu að ein sýkinganna í cabotegravir hópnum væri algeng og gaf til kynna 69% áhættuminnkun á sýkingum samanborið við TDF/FTC (sjá töflu 5).

Tafla 5 Aðalendapunktur verkunar: Samanburður á tíðni HIV sýkinga meðan á slembaða fasanum stóð í HPTN 083 (breytt meðferðarákvörðunarþýði (mITT), útvíkkuð afturskyggn veiruprófun)

	Cabotegravir (N=2.278)	TDF/FTC (N=2.281)	Yfirburða p-gildi
Persónuár	3.211	3.193	
HIV-1 sýkingar (nýgengihlutfall á hver 100 persónuár)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Eftir frumgreiningu var gerð útvíkkuð afturskyggn veiruprófun til þess að geta betur lýst tímasetningu HIV sýkinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að eitt af 13 tilvikum sýkinga við meðferð með cabotegraviri hafi verið algeng sýking. Upphaflegt áhættuhlutfall (95% CI) úr frumgreiningunni var 0,34 (0,18; 0,62).

Niðurstöður úr öllum undirhópagreiningunum voru í samræmi við almenn verndandi áhrif með minni tíðni HIV-1 sýkinga hjá þátttakendum sem var slembiraðað í cabotegravir hóp samanborið við þátttakendur sem var slembiraðað í TDF/FTC hóp (sjá töflu 6).

Tafla 6 Tíðni HIV-1 sýkinga eftir undirhóp í HPTN 083 (breytt meðferðarákvörðunarþýði (mITT), útvíkkuð afturskyggn veiruprófun)

Undirhópur	Cabotegravir nýgengi á hver 100 persónuár	Cabotegravir persónuár	TDF/FTC nýgengi á hver 100 persónuár	TDF/FTC persónuár	Áhættuhlutfall (95% CI)
Aldur					
< 30 ár	0,47	2.110	1,66	1.987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 ár	0,18	1.101	0,50	1.206	0,39 (0,08; 1,84)
Kyn					
MSM	0,35	2.836	1,14	2.803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Kynþáttur (Bandaríkin)					
Þeldökkur	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Annar en þeldökkur	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Svæði					
Bandaríkin	0,26	1.528	1,33	1.504	0,21 (0,07; 0,60)
Rómanska Ameríka	0,49	1.020	1,09	1.011	0,47 (0,17; 1,35)
Asía	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afríka	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= sís karlar sem hafa kynmök við karla

TGW = trans konur sem hafa kynmök við karla

HPTN 084

Í HPTN 084 rannsókn sem var gerð til að sýna fram á yfirburði voru 3.224 sís konum slembiraðað 1:1 og fengu annað hvort cabotegravir (n=1.614) eða TDF/FTC (n=1.610) sem blindað rannsóknarlyf fram að viku 153.

Við upphaf var miðgildi aldurs þátttakenda 25 ár, > 99% voru ekki hvítir, > 99% voru sís konur og 49% voru < 25 ára þar sem hámarksaldur var 45 ár.

Aðalendapunkturinn var tíðni HIV sýkinga hjá þátttakendum sem fengu samkvæmt slembivali cabotegravir til inntöku og cabotegravir stungulyf og samanburður gerður við inntöku TDF/FTC (leiðrétt með tilliti til snemmbærrar stöðvunar). Frumgreiningin sýndi fram á yfirburði ($p < 0,0001$) cabotegravirs samanborið við TDF/FTC með 88% áhættuminnkun á HIV-1 sýkingu, áhættuhlutfall (95% CI) 0,12 (0,05; 0,31). Frekari prófun sýndi að ein af sýkingunum með cabotegraviri væri algeng og gaf til kynna 90% áhættuminnkun á HIV-1 sýkingum samanborið við TDF/FTC (sjá töflu 7).

Tafla 7 Aðalendapunktur verkunar í HPTN 084: samanburður á tíðni HIV sýkinga meðan á slembaða fasanum stóð (breytt meðferðarákvörðunarþýði (mITT), útvíkuð afturskyggn veiruprófun)

	Cabotegravir (N=1.613)	TDF/FTC (N=1.610)	Yfirburða p-gildi
Persónuár	1.960	1.946	
HIV-1 sýkingar (nýgengihlutfall á hver 100 persónuár)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

¹Eftir frumgreiningu var gerð útvíkuð afturskyggn veiruprófun til þess að geta betur lýst tímasetningu HIV-1 sýkinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að 1 tilvik af 4 HIV-1 sýkingum hjá þátttakendum sem fengu cabotegravir hafi verið algeng sýking. Upphaflegt áhættuhlutfall aðlagð að snemmbærri stöðvun (95% CI) úr frumgreiningunni er 0,12 (0,05; 0,31).

Niðurstöður úr fyrirframátlaðri greiningu á undirhópum voru í samræmi við almenn verndandi áhrif, með minni tíðni HIV-1 sýkinga hjá þátttakendum sem var slembiraðað í cabotegravir hóp samanborið við þátttakendur sem var slembiraðað í TDF/FTC hóp (sjá töflu 8).

Tafla 8 Tíðni HIV-1 sýkinga eftir undirhópum í HPTN 084 (breytt meðferðarákvörðunarþýði (mITT), útvíkuð afturskyggn veiruprófun)

Undirhópur	Cabotegravir nýgengi á hver 100 persónuár	Cabotegravir persónuár	TDF/FTC nýgengi á hver 100 persónuár	TDF/FTC persónuár	HR (95% CI)
Aldur					
< 25 ár	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 ár	0,09	1.093	1,46	1.093	0,09 (0,02; 0,49)
Líkams- þyngdar- stuðull					
< 30	0,22	1.385	1,88	1.435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Apretude stungulyfi hjá börnum yngri en 12 ára, til að koma í veg fyrir HIV-1 sýkingu.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf cabotegravirs eru svipuð hjá heilbrigðum og einstaklingum og HIV-smituðum. Breytileiki lyfjahvarfa cabotegravirs er í meðallagi mikill eða mikill. Hjá einstaklingum með HIV sýkingu sem tóku þátt í III. stigs rannsóknum var hlutfall fráviksstuðuls (CVb%) milli einstaklinga fyrir C_{tau} á bilinu

39 til 48%. Meiri breytileiki á milli einstaklinga á bilinu 65 til 76% kom fram við staka gjöf langverkandi cabotegravir stungulyfs.

Tafla 9 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku cabotegravirs einu sinni á dag og eftir upphafsinnndælingu og framhaldsinnndælingu í vöðva á 2 mánaða fresti hjá fullorðnum

Skömmtunarfasi	Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal (5., 95. hundraðsmark) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (míkróg·klst./ml)	C _{max} (míkróg/ml)	C _{tau} (míkróg/ml)
Innleiðing með inntöku ³ (valfrjálst)	30 mg einu sinni á dag	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Upphafsinndæling ⁴	600 mg í vöðva. Upphafsskammtur	1.591 (714; 3.245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Inndæling á 2 mánaða fresti ⁵	600 mg í vöðva á 2 mánaða fresti	3.764 (2.431; 5.857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ Lyfjahvarfabreytur eru samkvæmt einstaklingsbundnu eftirá mati á þýðislikani á lyfjahvörfum hjá einstaklingum í III. stigs meðferðarránsóknum.

² tau er tímalengd milli skammta: 24 klst. fyrir inntöku; 1 mánuður fyrir mánaðarlega inndælingu og 2 mánuðir fyrir inndælingu forðadreifu í vöðva á 2 mánaða fresti.

³ Lyfjahvarfabreytur við innleiðingu með með lyfjum til inntöku gefa til kynna jafnvægi.

⁴ Gildi C_{max} við fyrsta skammt stungulyfs endurspeglar fyrst og fremst gildi í kjölfar skammta til inntöku því fyrsti skammtur stungulyfsins var gefinn sama dag og síðasti skammtur til inntöku; þó endurspeglar AUC_(0-tau) and C_{tau} gildi fyrsta skammt stungulyfsins. Við gjöf án innleiðingar með lyfjum til inntöku hjá einstaklingum með HIV sýkingu (n = 110) sást margfeldismeðaltal (5., 95. hundraðsmark) C_{max} fyrir cabotegravir (einni viku eftir upphafsinnndælingu) sem var 1,89 míkróg/ml (0,438; 5,69) og C_{tau} var 1,43 míkróg/ml (0,403; 3,90).

⁵ Lyfjahvarfabreytur gefa til kynna jafnvægi.

Frásög

Lyfjahvörf cabotegravirs stungulyfs takmarkast af frásogshraða vegna þess að cabotegravir frásogast hægt frá þjóvöðva í blóðrás sem leiðir til stöðugar plasmabéttni. Eftir stakan 600 mg skammt í vöðva er plasmabéttni cabotegravirs greinanleg á fyrsta degi þar sem miðgildi þéttni cabotegravirs 4 klst. eftir skammt er 0,290 míkróg/ml sem er meira en *in vitro* PA-IC90 sem er 0,166 míkróg/ml og hámarksplasmabéttni næst með miðgildi T_{max} sem er 7 dagar. Markþéttni er náð eftir upphafsinnndælingu í vöðva (sjá töflu 9). Cabotegravir hefur greinst í plasma í allt að 52 vikur eða lengur eftir staka inndælingu.

Dreifing

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er próteinbinding cabotegravirs í plasma hjá mönnum mikil (u.þ.b. > 99%). Eftir gjöf taflna til inntöku er meðalgildi dreifingarrúmmáls eftir inntöku (V_z/F) í plasma 12,3 lítrar. Hjá mönnum er áætlað V_c/F í plasma fyrir cabotegravir 5,27 lítrar og V_p/F var 2,43 lítrar. Þetta mat á rúmmáli ásamt því að aðgengi er talið mikið, bendir til þess að cabotegravir dreifist að einhverju leyti í utanfrumuvökva.

Cabotegravir er til staðar í kynfærum hjá konum og körlum eftir staka 600 mg inndælingu í vöðva eins og kom fram í rannsókn hjá heilbrigðum þátttakendum (n=15). Miðgildi þéttni cabotegravirs dag 3 (fyrsta vefjasýni fyrir lyfjahvörf) var 0,49 míkróg/ml í vefjum í leghálsi, 0,29 míkróg/ml í legháls- og leggangavökva, 0,37 míkróg/ml í vefjum í legi, 0,32 míkróg/ml í endaparmsvef og 0,69 míkróg/ml í endaparmsvökva sem er herra gildi en *in vitro* PA-IC90.

In vitro var cabotegravir ekki hvarfefni OATP (organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eða OCT1 (organic cation transporter).

Umbrot

Cabotegravir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti UGT1A9. Cabotegravir er ríkjandi í plasma og stendur fyrir > 90% af heildarmagni geislavirks kolefnis í plasma. Eftir inntöku hjá mönnum er brotthvarf cabotegravirs aðallega með umbrotum; brotthvarf óbreytts cabotegravirs um nýru er lítið (< 1% af skammti). Fjörutíu og sjö prósent af heildarskammti til inntöku skilst út sem óbreytt cabotegravir í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta tengist að öllu leyti eða hluta lyfi sem ekki hefur frásogast eða útskilnaði glúkúróníðsamteningu með galli, sem getur umbrotnað frekar og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Cabotegravir var til staðar í gallsýnum frá skeifugörn. Glúkúróníð-umbrotsefnið var einnig til staðar í sumum, en ekki öllum, gallsýnum frá skeifugörn. Tuttugu og sjö prósent af heildarskammti til inntöku skiljast út í þvagi, aðallega sem glúkúróníðumbrotsefnið (75% af geislavirkum skammti í þvagi, 20% af heildarskammti).

Cabotegravir er ekki hemill sem skiptir máli klínískt á eftirfarandi ensím og flutningsprótein: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, BSEP (bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE (MATE multidrug og toxin extrusion transporter) 1, MATE 2-K, MRP (multidrug resistance protein) 2 eða MRP4.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími cabotegravirs í lokafasa takmarkast af frásogshraða og er talinn vera 5,6 til 11,5 vikur eftir inndælingu staks skammts í vöðva. Marktækt lengdri helmingunartími en eftir inntöku endurspeglar brotthvarf frá stungustað í blóðrás. CL/F var 0,151 lítri/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir cabotegraviri í plasma eykst í réttu hlutfalli við skammta eða aðeins minna en það eftir stakar og endurteknar inndælingar í vöðva með skömmtum á bilinu 100 til 800 mg.

Fjölbreytni

Í safngreiningu á rannsóknum á heilbrigðum og þátttakendum með HIV sýkingu voru þátttakendur með HIV sýkingu með UGT1A1 arfgerðir sem leiða til lélegra umbrota cabotegravirs með 1,2-falda meðalhækkun á AUC, C_{max} og C_{tau} fyrir cabotegravir við jafnvægi í kjölfar gjafar langverkandi stungulyfs samanborið við þátttakendur með arfgerðir sem tengjast eðlilegum umbrotum með UGT1A1. Þessi munur er ekki talinn klínískt marktækur. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá þeim sem eru með UGT1A1 fjölbreytni.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna áhrif sem skipta máli klínískt með tilliti til kyns fyrir útsetningu fyrir cabotegraviri. Að auki var enginn klínískur munur á þéttni cabotegravirs í plasma í HPTN 083 rannsókninni með tilliti til kyns, þ. á m. sís karlar og trans konur með eða án notkunar kynskiptahormóna. Þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna áhrif sem skipta máli klínískt með tilliti til kynþáttar á útsetningu fyrir cabotegraviri. Þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun með tilliti til kynþáttar.

Líkamsþyngdarstuðull

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir cabotegraviri með tilliti til líkamsþyngdarstuðuls. Þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli líkamsþyngdarstuðuls.

Unglingar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna mun á útsetningu fyrir cabotegraviri sem skiptir máli hjá unglingum sem tóku þátt og fullorðnum með HIV-1 sýkingu, og ósmituðum fullorðnum þátttakendum úr cabotegravir þróunaráætluninni. Þess vegna þarf ekki að aðlaga skammta hjá unglingum sem vega ≥ 35 kg.

Tafla 10 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku cabotegravirs einu sinni á dag og upphafsinnndælingu og framhaldsinnndælingu á 2 mánaða fresti í vöðva hjá unglingum 12 ára og yngri en 18 ára (≥ 35 kg)

Skammtafasi	Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal (5., 95. hundraðsmark) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (míkróg•klst/ml)	C _{max} (míkróg/ml)	C _{tau} (míkróg/ml)
Innleiðing með lyfinu til inntöku ³ (valfrjálst)	30 mg einu sinni á dag	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Upphafsinnndæling ⁴	600 mg í vöðva Upphafsskammtur	2.085 (1.056; 4.259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Inndæling á 2 mánaða fresti ⁵	600 mg í vöðva Á 2 mánaða fresti	5.184 (3.511; 7.677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

¹ Lyfjahvarfabreytur eru samkvæmt einstaklingsbundnu eftirá mati á þýðislíkani á lyfjahvörfum hjá bæði unglingum (n = 147) sem vógu 35,2-98,5 kg og voru HIV-1 smitaðir og unglingum (n = 62) sem voru ekki HIV-1 smitaðir og vógu 39,9-167 kg.

² tau er tímalengd milli skammta: 24 klst. fyrir inntöku; 1 mánuður fyrir mánaðarlega inndælingu og 2 mánuðir fyrir inndælingu forðadreifu í vöðva á 2 mánaða fresti.

³ Lyfjahvarfabreytur við innleiðingu með lyfjum til inntöku gefa til kynna jafnvægi.

⁴ Gildi C_{max} við fyrsta skammt stungulyfs endurspeglar fyrst og fremst gildi í kjölfar skammta til inntöku því fyrsti skammtur stungulyfsins var gefinn sama dag og síðasti skammtur til inntöku; þó endurspeglar AUC_(0-tau) and C_{tau} gildi fyrsta skammt stungulyfsins.

⁵ Lyfjahvarfabreytur gefa til kynna jafnvægi.

Börn

Lyfjahvörf og ráðleggingar um cabotegravir skammta hjá börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg. hafa ekki verið staðfestar.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir cabotegraviri með tilliti til aldurs. Upplýsingar um lyfjahvörf cabotegravirs hjá einstaklingum > 65 ára eru takmarkaðar.

Skert nýrnastarfsemi

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 til < 30 ml/mín. og sem eru ekki í skilun) og samsvarandi heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá einstaklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ekki í skilun). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum í skilun.

Skert lifrastarfsemi

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með meðalskerta lifrastarfsemi og samsvarandi heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá einstaklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Áhrif verulega skertrar lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) á lyfjahvörf cabotegravirs hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameins- og stökkbreytandi áhrif

Cabotegravir hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófum á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*. Cabotegravir var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum hjá músum og rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá karlkyns- eða kvenkynsrottum sem fengu cabotegravir í skömmtum með inntöku allt að 1.000 mg/kg/dag (> 20 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt sem er 30 mg/dag með inntöku).

Í rannsóknum á fósturvísis/fósturþroska voru engin skaðleg áhrif á þroska eftir inntöku cabotegravirs hjá ungafullum kaninum við skammta sem höfðu eiturverkun á móðurdýr sem var allt að 2.000 mg/kg/dag (0,66 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt með inntöku) eða ungafullum rottum í skömmtum sem voru allt að 1.000 mg/kg/dag (> 30 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt með inntöku). Hjá rottum sást breytingar á vexti fósturs (minnkuð líkamsþyngd) við 1.000 mg/kg/dag með inntöku. Rannsóknir á ungafullum rottum sýndu að cabotegravir fer yfir fylgju og getur greinst í fósturvef.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir got olli cabotegravir í endurteknum skömmtum seinkun á goti og aukningu á fjölda andvana unga í goti og dauða nýgotinna unga við 1.000 mg/kg/dag (> 30 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Við minni skammt, 5 mg/kg/dag (u.þ.b. 10 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt) tengdist cabotegravir ekki seinkun gots eða dauða nýgotinna unga. Í rannsóknum á kaninum og rottum hafði keisaraskurður engin áhrif á afkomu. Með hliðsjón af útsetningarhlutfalli er þýðing þessa fyrir menn ekki þekkt.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Áhrif langvarandi daglegrar meðferðar með stórum skömmtum af cabotegraviri voru metin í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum (26 vikur) og hjá öpum (39 vikur). Engar lyfjatengdar aukaverkanir komu fram hjá rottum við inntöku skammta cabotegravirs sem voru allt að 1.000 mg/kg/dag eða öpum við skammta allt að 500 mg/kg/dag.

Í 14 daga og 28 daga rannsókn á eiturverkunum hjá öpum komu áhrif á meltingarveg fram (þyngdartap, uppköst, lausar/vatnskenndar hægðir og meðalmikill eða verulegur vökvaskortur) sem voru afleiðingar af staðbundinni lyfjagjöf (inntöku) en ekki altækar eiturverkanir.

Í þriggja mánaða rannsókn á rottum þegar cabotegravir var gefið mánaðarlega með inndælingu undir húð (skammtur allt að 100 mg/kg), mánaðarlega með inndælingu í vöðva (skammtur allt að 75 mg/kg) eða vikulega með inndælingu undir húð (100 mg/kg) komu engar aukaverkanir fram og engar áður óþekktar eiturverkanir á marklíffæri (við útsetningu sem var > 49 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 600 mg hámarksskammt í vöðva).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Pólýsorbit 20 (E432)
Makrógól (E1521)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár

Geymslupól dreifu í sprautu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 2 klst. við 25°C.

Strax og dreifan hefur verið dregin upp í sprautuna á að gefa inndælinguna eins fljótt og hægt er en hana má geyma í allt að 2 klst. Ef lengri tími en 2 klst. hafa liðið verður að farga lyfi, sprautu og nál. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymslukilyrði meðan á notkun stendur á ábyrgð notenda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofið hettuglas

Má ekki frjósa.

Dreifa í sprautu

Geymið við lægri hita en 25°C (sjá kafla 6.3).

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar

Brúnt 3 ml hettuglas úr gleri af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa og gráu innsigli með appelsínugulu plastsmelluloki.

Pakkningar með 1 hettuglasi eða 25 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Haldið ákveðið um hettuglasið og hristið kröftuglega í 10 sekúndur. Hvolfið hettuglasinu og skoðið dreifuna. Hún á að vera einsleit. Ef dreifan er ekki einsleit á að hrista hettuglasið aftur. Það er eðlilegt að sjá litlar loftbólur.

Ítarlegar leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun Apretude stungulyfs eru í fylgiseðlinum (sjá Notkunarleiðbeiningar).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Apretude 30 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cabotegravir natríum sem jafngildir 30 mg cabotegravir.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 155 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvítar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur (u.þ.b. 8,0 mm x 14,3 mm) með áletruninni „SV CTV“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Apretude er notað samhliða öruggu kynlífi til stuttrar, fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu (PrEP, pre-exposure prophylaxis) til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu sem smitast við kynmök hjá fullorðnum og unglingum í áhættuhóp sem vega minnst 35 kg (sjá kafla 4.2 og 4.4). Apretude töflur má nota sem:

- Innleiðingu með lyfinu til inntöku til að meta þol fyrir Apretude fyrir gjöf langverkandi cabotegravir stungulyfs.
- PrEP til inntöku hjá einstaklingum sem missa af fyrirhugaðri lyfjagjöf með cabotegravir stungulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun Apretude á að vera í höndum læknis með reynslu af fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP) fyrir HIV.

Nauðsynlegt er að prófa fyrir HIV-1 áður en meðferð með cabotegraviri er hafin (sjá kafla 4.3). Samsett mótefnavaka-/mótefnapróf sem og próf sem byggist á HIV-RNA eiga bæði að vera neikvæð. Læknum er ráðlagt að gera bæði þessi próf jafnvel þótt niðurstöður prófs sem byggist á HIV-RNA verði tiltækar eftir inntöku. Ef samsett prófunaráætlun með báðum prófunum er ekki fyrir hendi á að fylgja staðbundnum leiðbeiningum við prófun.

Áður en meðferð með Apretude hefst á að velja einstaklinga vandlega og þeir þurfa að samþykka nauðsynlega skammtaáætlun og ráðgjöf um mikilvægi þess að koma í áætlaðar heimsóknir fyrir lyfjagjöf samkvæmt skammtaáætlun til þess að hjálpa til við að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu.

Heilbrigðisstarfsmaður og einstaklingurinn geta tekið ákvörðun um notkun cabotegravir taflna sem innleiðingu með lyfinu til inntöku áður en inndæling með Apretude er hafin til þess að meta þolanleika (sjá töflu 1) eða geta farið beint í notkun Apretude stungulyfs (sjá SmPC fyrir Apretude stungulyf).

Skammtar

Innleiðing með lyfjum til inntöku

Við notkun fyrir innleiðingu með lyfinu til inntöku á að taka cabotegravir töflur í u.þ.b.einn mánuð (minnst 28 daga) til að meta þolanleika fyrir cabotegraviri (sjá kafla 4.4). Ein Apretude 30 mg tafla er tekin einu sinni á dag með mat eða án.

Tafla 1 Ráðlögð skammtaáætlun

	Innleiðing með lyfinu til inntöku
Lyf	Mánuður 1
Apretude	30 mg einu sinni á dag

Skömmun með inntöku í stað cabotegravir inndælingar sem hefur fallið niður.

Ef ekki er hægt að koma í veg fyrir að meira en 7 dagar líði frá fyrirhugaðri inndælingu, má nota Apretude 30 mg töflur einu sinni á dag til að koma í staðinn fyrir eina fyrirhugaða heimsókn fyrir inndælingu. Fyrsta skammt meðferðar með cabotegraviri (eða annarri PrEP meðferð til inntöku) inntöku á að taka u.þ.b. tveimur mánuðum (+/- 7 dagar) eftir síðustu cabotegravir inndælingu. Fyrir PrEP til inntöku lengur en í tvo mánuði er önnur PrEP áætlun fyrir cabotegravir til inntöku ráðlögð.

Hefja á inndælingu á ný sama dag og skömmun með cabotegraviri til inntöku er lokið eða innan þriggja daga þaðan í frá (sjá SmPC fyrir Apretude stungulyf).

Skammtar sem gleymast

Ef skammtur af Apretude töflum gleymist á að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og mögulegt er svo framarlega sem næsti skammtur sé ekki innan næstu 12 klst. Ef næsti skammtur er innan 12 klst. á ekki að taka skammtinn sem gleymdist en halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Uppköst

Ef kastað er upp innan 4 klst. eftir töku Apretude taflna á að taka aðra Apretude töflu. Ef kastað er upp meira en 4 klst. eftir töku Apretude taflna þarf ekki að taka aðra töflu fyrr en komið er að næsta skammti samkvæmt skammtaáætluninni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá öldruðum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabotegravirs hjá einstaklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá þeim sem eru með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sem eru með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, [sjá kafla 5.2]). Gæta á varúðar við gjöf cabotegravirs við verulega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá þeim sem eru með vægt (kreatínínúthreinsun ≥ 60 til < 90 ml/mín), meðal (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 60 ml/mín) eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 til < 30 ml/mín. og eru ekki í skilun [sjá kafla 5.2]). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða á nýrnauppbótarmeðferð. Þar

sem cabotegravir er meira en 99% próteinbundið er ekki gert ráð fyrir að skilun breyti útsetningu fyrir cabotegraviri. Gæta á varúðar við gjöf cabotegravirs hjá þeim sem eru á nýrnauppbótarmeðferð.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun cabotegravirs hjá börnum og unglingum sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Einstaklingar þar sem óvíst er um sýkingu eða sem eru HIV-1 jákvæðir (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Gjöf samhliða rifampicini, rifapentini, carbamazepini, oxcarbazepini, phenytoini eða phenobarbitali (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Heildarforvarnir gegn HIV-1 sýkingu

Ekki er víst að Apretude sé alltaf áhrifaríkt til að koma í veg fyrir HIV-1 sýkingu (sjá kafla 5.1). Þéttni cabotegravirs í tengslum við verulega veiruhamlandi virkni (>4 faldur próteinaðlagður heftistyrkur, PA-IC90, sjá kafla 5.2) er náð og viðhaldið innan nokkurra klukkustunda eftir að innleiðing með lyfinu til inntöku er hafin. Nákvæmur tími frá því að meðferð með Apretude við HIV-1 sem PrEP er hafin þar til hámarksvörn gegn HIV-1 sýkingu er náð er ekki þekktur.

Apretude á að nota sem PrEP sem hluta af heildar HIV-1 forvarnaráætlun þ. á m. aðrar HIV-1 fyrirbyggjandi aðgerðir (t.d. þekkt HIV-1 ástand, regluleg próf fyrir öðrum sýkingum sem smitast við kynmök, notkun smokks).

Apretude skal eingöngu að nota til þess að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu hjá einstaklingum sem staðfest hefur verið að séu HIV neikvæðir (sjá kafla 4.3). Staðfesta skal á ný hvort einstaklingur sé HIV neikvæður með reglulegu millibili. Samsett mótefnavaka-/mótefnapróf sem og próf sem byggist á HIV-RNA eiga bæði að vera neikvæð. Læknum er ráðlagt að gera bæði þessi próf jafnvel þótt niðurstöður prófs sem byggist á HIV-RNA verði tiltækar eftir inndælingu cabotegravirs. Ef samsett prófunaráætlun með báðum prófunum er ekki fyrir hendi á að fylgja staðbundnum leiðbeiningum við prófun, meðan á notkun Apretude stendur.

Ef klínísk einkenni í samræmi við bráða veirusýkingu eru til staðar og grunur er um nýlega (< 1 mánuður) útsetningu fyrir HIV-1 á að staðfesta HIV-1 neikvæðni á ný.

Hugsanleg hætta á ónæmi

Hugsanleg hætta er á myndun ónæmis fyrir cabotegraviri ef einstaklingur fær HIV-1 annaðhvort fyrir notkun eða meðan á henni stendur eða eftir að notkun cabotegravirs hefur verið hætt. Til að lágmarka þessa hættu er nauðsynlegt að staðfesta neikvæða HIV-1 stöðu með reglulegu millibili. Samsett mótefnavaka-/mótefnapróf sem og próf sem byggist á HIV-RNA eiga bæði að vera neikvæð. Læknum er ráðlagt að gera bæði þessi próf jafnvel þótt niðurstöður prófs sem byggist á HIV-RNA verði tiltækar eftir inntöku. Ef samsett prófunaráætlun með báðum prófunum er ekki fyrir hendi á að fylgja staðbundnum leiðbeiningum við prófun. Hefja á tafarlaust retróveirumeðferð hjá þeim sem greinast með HIV-1.

Apretude eitt og sér er ekki fullkomin meðferð við HIV-1 og HIV-1 þolmyndandi stökkbreytingar hafa komið fram hjá sumum sem eru með ógreinda HIV-1 sýkingu og hafa eingöngu fengið Apretude.

Íhuga á notkun á annarri PrEP meðferð þegar notkun cabotegravirs hefur verið hætt hjá þeim sem eru enn í hættu á að fá HIV og hefja meðferð innan tveggja mánaða frá síðustu inndælingu cabotegravirs.

Mikilvægi meðferðarheldni

Ráðleggja á einstaklingum reglulega að fylgja algjörlega ráðlagðri skömmtun við innleiðingu með lyfinu til inntöku til þess að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu og hugsanlegri myndun ónæmis.

Alvarleg húðviðbrögð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarlegu húðviðbrögðin Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við inndælingu með cabotegraviri.

Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með húðviðbrögðum. Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara viðbragða á að hætta tafarlaust notkun cabotegravirs og íhuga aðra fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (eins og við á). Ef sjúklingurinn fær alvarleg húðviðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos við notkun cabotegravirs, má aldrei aftur hefja meðferð með cabotegraviri hjá sjúklingnum.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í tengslum við integrasahemla þ.m.t. cabotegravir. Þessi viðbrögð einkennast af útbrotum, almennum einkennum og stundum starfstruflun í líffærum m.a. lifrarskaða. Hætta á tafarlaust notkun Apretude og annarra lyfja sem grunur er um að valdi þessu ef teikn eða einkenni ofnæmis koma fram (þ.m.t. en takmarkast ekki við: veruleg útbrot eða útbrot ásamt hita, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkir, blöðrur, sár í munni, tárubólga, andlitsbjúgur, lifrabólga, rauðkyrningafjöld eða ofnæmisbjúgur). Fylgjast á með klínískri stöðu m.a. amínótransferösum í lifur og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá eiturverkun á lifur hjá takmörkuðum fjölda einstaklinga með eða án lifrarsjúkdóms sem fengu cabotegravir (sjá kafla 4.8). Innleiðing cabotegravirs til inntöku var gerð í klínískum rannsóknum til að hjálpa til við að greina þá sem gætu verið í hættu á að fá eiturverkun á lifur.

Klínískt eftirlit og eftirlit með rannsóknaniðurstöðum er ráðlagt og hætta á meðferð með Apretude töflum ef eiturverkun á lifur hefur verið staðfest og veita meðferð eftir því sem við á klínískt.

Unglingar

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígstilraunum við notkun cabotegravirs, einkum hjá þeim sem eru með geðræna sjúkdóma fyrir (sjá kafla 4.8). Enda þótt klínískar rannsóknir hafi ekki sýnt aukna tíðni geðsjúkdóma hjá unglingum samanborið við fullorðna á samt sem áður með tilliti til viðkvæmni hjá unglingum að veita þeim ráðgjöf áður en lyfinu er ávísað og reglulega meðan á notkun Apretude stendur og veita meðferð eftir því sem við á klínískt.

Lyfjamilliverkanir

Gæta á varúðar þegar Apretude töflum er ávísað ásamt lyfjum sem geta dregið úr útsetningu fyrir þeim (sjá kafla 4.5).

Ráðlagt er að taka sýrubindandi lyf sem innihalda fjölgilda katjón minnst 2 klst. fyrir og 4 klst. eftir töku Apretude taflna (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf cabotegravirs

Cabotegravir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)) og í minna mæli fyrir tilstilli UGT1A9. Gert er ráð fyrir að lyf sem eru öflugir UGT1A1 eða UGT1A9 virkjar dragi úr þéttni cabotegravirs í plasma sem leiðir til verkunarleysis (sjá kafla 4.3 og töflu 2 hér á eftir). Hjá slökum UGT1A1 umbrjótum sem sýna hámarks klíniska UGT1A1 hömlun er aukning á meðalgildi AUC, C_{max} og C_{tau} eftir inntöku cabotegravirs sem er allt að 1,5 föld (sjá kafla 5.2). Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta Apretude þegar UGT1A1 hemlar eru til staðar.

Cabotegravir er hvarfefni P-gp (P-glycoprotein) og BCRP (breast cancer resistance protein) en vegna þess hve gegndræpi þess er mikið er ekki gert ráð fyrir breytingu á frásogi þegar það er gefið samhliða annaðhvort P-gp eða BCRP hemlum.

Áhrif cabotegravirs á lyfjahvörf annarra lyfja

In vivo hafði cabotegravir ekki áhrif á midazolam sem er cýtókróm P450 (CYP) 3A4 könnunarlyf (probe). *In vitro* var cabotegravir ekki CYP1A2-, CYP2B6- eða CYP3A4 virkir.

In vitro hamlaði cabotegravir OAT1 (organic anion transporters) ($IC_{50}=0,81 \mu M$) og OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Cabotegravir getur aukið AUC OAT1/3 hvarfefna um allt að u.þ.b. 80% þess vegna er ráðlagt að gæta varúðar við samhliðagjöf OAT1/3 hvarfefna (t.d. metótrexats) með þröngt lækningalegt hlutfall.

Byggt á eiginleikum *in vitro* og klínískum milliverkunum cabotegravirs er ekki gert ráð fyrir breytingu á þéttni annarra retróveirulyfja þ.m.t. próteasahemlar, núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, integrasahemlar, inngönguhemlar (entry inhibitors) og ibalizumab.

Upplýsingar um lyfjamilliverkanir í töflu 2 eru fengnar úr rannsóknum með cabotegraviri til inntöku (aukning er gefin til kynna sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“, svæði undir þéttiferli á móti tíma sem „AUC“, hámarksþéttni „ C_{max} “, þéttni í lok skammtabils „ C_{τ} “).

Tafla 2 Lyfjamilliverkanir

Lyfs samkvæmt meðferðarsviði	Milliverkun Breyting á margfeldis meðaltali (%)	Ráðleggingar við samhliðagjöf
<i>HIV-1 veirulyf</i>		
Bakritahemill sem ekki er núkleósíð: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	Etravirin hafði ekki marktæk áhrif á plasmáþéttni cabotegravirs. Ekki þarf að breyta skammti Apretude taflna.
Bakritahemill sem ekki er núkleósíð: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12%	Rilpivirin hafði ekki marktæk áhrif á plasmáþéttni cabotegravirs og öfugt. Ekki þarf að breyta skammti Apretude eða rilpivirins við samhliðagjöf.

	$C_{\max} \uparrow 5\%$ $C_t \uparrow 14\%$ Rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 1\%$ $C_{\max} \downarrow 4\%$ $C_t \downarrow 8\%$	
<i>Krampaleysandi lyf</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir $\downarrow$	Umbrotsörvar geta dregið marktækt úr plasmabéttni cabotegravirs. Ekki má gefa þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
<i>Sýrubindandi lyf</i>		
Sýrubindandi lyf (e.g. magnesíum, ál eða kalsíum)	Cabotegravir $\downarrow$	Samhliðagjöf sýrubindandi lyfja getur hugsanlega dregið úr frásogi cabotegravirs við inntöku og hefur ekki verið rannsakað. Ráðlagt er að taka sýrubindandi lyf sem innihalda fjölgilda katjón minnst 2 klst. fyrir og 4 klst. eftir töku Apretude taflna (sjá kafla 4.4).
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Rifampicin	Cabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 59\%$ $C_{\max} \downarrow 6\%$	Rifampicin dregur marktækt úr plasmabéttni cabotegravirs sem getur valdið verkunarleysi. Skammtaráðleggingar við samhliðagjöf Apretude og rifampicins hafa ekki verið staðfestar og ekki má gefa Apretude samhliða rifampicini (sjá kafla 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir $\downarrow$	Rifapentin getur dregið marktækt úr plasmabéttni cabotegravirs. Ekki má gefa þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 21\%$ $C_{\max} \downarrow 17\%$ $C_t \downarrow 26\%$	Rifabutin hafði ekki marktæk áhrif á plasmabéttni cabotegravirs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Ethinylestradiol (EE) og Levonorgestrel (LNG)	EE $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 2\%$ $C_{\max} \downarrow 8\%$ $C_t \leftrightarrow 0\%$ LNG $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 12\%$ $C_{\max} \uparrow 5\%$ $C_t \uparrow 7\%$	Cabotegravir hafði ekki veruleg áhrif á plasmabéttni ethinylestradiols og levonorgestrels sem skiptir máli klínískt. Ekki þarf að breyta skammti getnaðarvarnarlyfja til inntöku við gjöf samhliða Apretude töflum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Ef þungun er fyrirhuguð á að ræða ávinning og áhættu þess að hefja/halda áfram PrEP með Apretude.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabotegravirs hjá þunguðum konum. Áhrif cabotegravirs á meðgöngu eru ekki þekkt.

Cabotegravir hafði ekki vanskapandi áhrif við rannsókn á ungafullum rottum og kaninum en útsetningu sem var meiri en við meðferðarskammt sýndi fram á eiturvefingun á æxlun hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvaða þýðingu þetta hefur hjá mönnum.

Ápretude töflur eru ekki ráðlagðar á meðgöngu nema áætlaður ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir föstur.

Brjóstagjöf

Gert er ráð fyrir að cabotegravir skiljist út í brjóstamjólki samkvæmt upplýsingum úr rannsóknum á dýrum enda þótt það hafi ekki verið staðfest hjá mönnum.

Brjóstagjöf er eingöngu ráðlögð hjá konum ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif cabotegravirs á frjósemi hjá körlum og konum. Dýrarannsóknir benda ekki til þess að cabotegravir hafi áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenkyns dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa á einstaklinga um að tilkynnt hefur verið um sundl, svefnhöfga og þreytu meðan á meðferð með Ápretude töflum stendur. Hafa á í huga einstaklingsbundið klínískt ástand og aukaverkanir Ápretude taflna þegar hæfni til aksturs og notkunar véla er íhuguð.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í HPTN 083 voru höfuðverkur (17%) og niðurgangur (14%).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í HPTN 084 voru höfuðverkur (23%) og aukning transaminasa (19%).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegu húðviðbrögðin Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos í tengslum við inndælingu með cabotegraviri (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir cabotegravirs komu fram í III. stigs klínísku rannsóknunum HPTN 083 og HPTN 084 og eftir markaðssetningu. Í HPTN 083 var miðgildi tímalengdar blindaða rannsóknarlyfsins 65 vikur og 2 dagar (1 dagur til 156 vikur og 1 dagur) þar sem heildarútsetning fyrir cabotegraviri var 3.231 persónuár. Í HPTN 084 var miðgildi tímalengdar blindaða rannsóknarlyfsins 64 vikur og 1 dagur (1 dagur til 153 vikur og 1 dagur) þar sem heildarútsetning fyrir cabotegraviri var 2.009 persónuár.

Aukaverkanir sem komu fram með cabotegraviri hjá fullorðnum og unglingum eru taldar upp í töflu 3 eftir líffærakerfi og tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$),

algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 3 Tafla með aukaverkunum

MedDRA líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi*
Geðræn vandamál	Algengar	Óeðlilegir draumar Svefnleysi Þunglyndi Kvíði
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígstilraun; sjálfsvígshugsanir (sérstaklega hjá einstaklingum sem eru með geðrænan sjúkdóm)
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Svefnhöfgi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur
	Algengar	Ógleði Kviðverkur ¹ Uppþemba Uppköst
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Eiturverkun á lifur
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot ²
	Sjaldgæfar	Ofsakláði* Ofnæmisbjúgur*
	Koma örsjaldan fyrir	Stevens-Johnson heilkenni*, húðþekjudrepslos*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti ³
	Algengar	Þreyta Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Aukning transamínasa
	Sjaldgæfar	Þyngdaraukning Aukið bilirúbín í blóði

¹Kviðverkur felur sér eftirfarandi MedDRA kjörheiti: verkur ofarlega í kvið, kviðverkur.

²Útbrot fela í sér eftirfarandi MedDRA kjörheiti: útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, mislingalík útbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot.

³Hiti felur í sér eftirfarandi MedDRA kjörheiti: hita og hitatilfinningu.

*Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þyngdaraukning

Í rannsókn HPTN 083 höfðu þátttakendur sem fengu cabotegravir þyngst um 1,2 kg (miðgildi) (millifjórðungsbil [IQR] -1,0; 3,5; n=1.623) í viku 41 og í viku 97 um 2,1 kg (IQR; -0,9; 5,9; n=601), frá upphafsþyngd. Þeir sem voru í tenofovir disoproxil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) hópnum þyngdust um 0,0 kg (miðgildi) (IQR -2,1; 2,4; n=1.611) í viku 41 og 1,0 kg (IQR; -1,9; 4,0 n=598) í viku 97, frá upphafsþyngd.

Í rannsókn HPTN 084 höfðu þátttakendur sem fengu cabotegravir þyngst um 2,0 kg (miðgildi) (millifjórðungsbil [IQR] -0,0; 5,0; n=1.151) í viku 41 og í viku 97 um 4,0 kg (IQR; -0,0; 8,0; n=216), frá upphafsþyngd. Þeir sem voru í tenofovir disoproxil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) hópnum

þyngdust um 1,0 kg (miðgildi) (IQR -1,0; 4,0; n=1.131) í viku 41 og 3,0 kg (IQR; -1,0; 6,0; n=218) í viku 97, frá upphafsþyngd.

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Í bæði HPTN 083 og HPTN 084 var svipað hlutfall þátttakenda í cabotegravir hópnum og TDF/FTC hópnum sem voru með hækkun gildi lifrartransamínasa (ALAT/ASAT) og hámarksaukning frá upphafsgildi var aðallega af stigi 1 og 2. Í HPTN 083 var fjöldi þátttakenda í cabotegravir hópnum sem fengu að hámarki 3. eða 4. stigs ALAT hækkun 40 (2%) samanborið við 44 (2%) í TDF/FTC hópnum, og 68 (3%) í cabotegravir hópnum fengu 3. eða 4. stigs ASAT hækkun frá upphafsgildi samanborið við 79 (3%) í TDF/FTC hópnum. Í HPTN 084 var fjöldi þátttakenda í cabotegravir hópnum sem fengu að hámarki 3. eða 4. stigs ALAT hækkun miðaða við upphafsgildi 12 (<1%) samanborið við 18 (1%) í TDF/FTC hópnum, og 15 (<1%) í cabotegravir hópnum fengu 3. eða 4. stigs ASAT hækkun miðað við upphafsgildi samanborið við 14 (<1%) í TDF/FTC hópnum. Nokkrir þátttakendur bæði í cabotegravir og TDF/FTC hópnum voru með ASAT eða ALAT hækkun sem varð til þess að notkun rannsóknarlyfsins var hætt. Í HPTN 083 var fjöldi þátttakenda í cabotegravir hópnum sem hættu meðferð vegna ALAT hækkunar 29 (1%) og 31 (1%) í TDF/FTC hópnum og vegna ASAT hækkunar 7 (< 1%) og 8 (< 1%). Í HPTN 084 var fjöldi þátttakenda í cabotegravir hópnum sem hættu meðferð vegna ALAT hækkunar 12 (<1%) og 15 (<1%) í TDF/FTC hópnum og enginn hætti meðferð vegna ASAT hækkunar.

Unglingar

Samkvæmt upplýsingum úr tveimur opnum fjölsetra klínískum rannsóknum (HPTN 083-01 og HPTN 084-01) með 64 HIV-ósýktum unglingum í áhættu (sem vógu ≥ 35 kg við skráningu) fengu cabotegravir, kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi hjá unglingum samanborið við öryggi hjá fullorðnum sem fengu cabotegravir í HIV-1 PrEP rannsóknunum HPTN 083 og HPTN 084.

Samkvæmt upplýsingum úr greiningu á MOCHA rannsókninni í viku 16 hjá HIV-smituðum unglingum (a.m.k 12 ára og vógu ≥ 35 kg) sem fengu samsetta bakgrunnsmeðferð með retróveirulyfjum, kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi hjá unglingum sem fengu cabotegravir til inntöku til viðbótar fylgt eftir með cabotegraviri (n = 29) stungulyfi samanborið við öryggi hjá fullorðnum sem fengu cabotegravir (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er við ofskömmtnun Aporetude. Við ofskömmtnun á að viðhafa stuðningsmeðferð með viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Cabotegravir er mikið próteinbundið í plasma, en þess vegna er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja lyfið úr líkamanum með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), integrasahemlar, ATC-flokkur: J05AJ04.

Verkunarháttur

Cabotegravir hamlar HIV integrasa með því að bindast virku seti integrasa og blokka flutningsþrep DNA samþættingu retróveiru, sem er nauðsynlegt fyrir eftirmyndun HIV.

Lyfhrif

Veiruhamlandi virkni í frumurækt

Cabotegravir sýndi veiruhamlandi virkni gegn rannsóknastofustofnum af HIV-1 villigerð þar sem meðalþéttni cabotegravirs sem var nauðsynleg til að draga um 50% (EC_{50}) úr veirueftirmyndun var 0,22 nM í einkjarnafrumum útæðablóðs, 0,74 nM í 293T frumum og 0,57 nM í MT-4 frumum. Cabotegravir sýndi fram á veiruhamlandi virkni í frumurækt gegn safni 24 HIV-1 stofna (þremur af hverjum M-flokki A, B, C, D, E, F og G og þremur af O-flokki) með EC_{50} gildi á bilinu 0,02 nM til 1,06 nM fyrir HIV-1. EC_{50} gildi fyrir cabotegravir gegn þremur HIV-2 stofnum voru á bilinu 0,10 nM til 0,14 nM.

Veiruhamlandi virkni við notkun ásamt öðrum veirulyfjum

Engin lyf með eðlislæga virkni gegn HIV höfðu mótverkandi áhrif á retróveiruvirkni cabotegravirs (in vitro var lagt mat á samsetningu með rilpivirini, lamivudini, tenofoviri og emtricitabini).

Ónæmi in vitro

Einangraðir stofnar HIV-1 af villigerð og virkni gegn ónæmum stofnum: veirur með > 10 falda aukningu á EC_{50} fyrir cabotegravir komu ekki fram við 112-daga ræktun (passage) stofna IIIB. Eftirfarandi stökkbreytingar integrasa komu fram eftir ræktun villigerðar HIV-1 (með T124A fjölbreytni) þegar cabotegravir var til staðar: Q146L (á bilinu 1,3-4,6 faldar breytingar (FC)), S153Y (á bilinu 2,8-8,4 faldar breytingar), og I162M (faldbreyting = 2,8). Eins og fram kemur hér að ofan er uppgötvun á T124A val á minnihlutaafbrigði sem þegar var til og hefur ekki mismunandi næmi fyrir cabotegraviri. Engar amínósýrubreytingar á integrasasvæðinu völdust þegar ræktun villigerðar HIV-1 NL-432 fór fram í návist 6,4 nM af cabotegraviri til og með dags 56.

Meðal hinna margbreytilegu stökkbrigða kom mesta margfeldi breytingar fram hjá stökkbrigðum sem innihéldu Q148K eða Q148R. E138K/Q148H leiddi til 0,92 faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri en E138K/Q148R til 12 faldrar minnkunar á næmi og E138K/Q148K leiddi til 81 faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. G140C/Q148R leiddi til 22 faldrar minnkunar á næmi og G140S/Q148R leiddi til 12 faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. Þrátt fyrir að N155H breytti ekki næmi fyrir cabotegraviri leiddi N155H/Q148R til 61 faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. Önnur margbreytileg stökkbrigði sem leiddu til marfeldis breytinga (FC) á bilinu 5 til 10, eru: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

Ónæmi in vivo

HPTN 083

Í frumgreiningu á HPTN 083 rannsókninni voru 13 tilvik sýkinga í cabotegravir hópnum og 39 tilvik sýkinga í tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) hópnum. Í cabotegravir hópnum komu 5 tilvik sýkinga fram við gjöf cabotegravir PrEP stungulyfs hjá 4 þátttakendum sem fengu inndælingu á réttum tíma og 1 þátttakanda sem fékk inndælingu utan áætlunar. Fimm tilvik sýkinga komu fram ≥ 6 mánuðum eftir síðasta skammt af cabotegravir PrEP. Þrjú tilvik sýkinga urðu meðan á innleiðingu með lyfinu til inntöku stóð.

Gerð var tilraun til HIV arfgerðar- og svipgerðargreiningar í fyrstu heimsókn þar sem HIV veirumagn í blóði var > 500 eintök/ml. Af þeim 13 tilvikum sýkinga í cabotegravir hópnum voru 4 þátttakendur með stökkbreytingar sem leiddu til ónæmis fyrir integrasahemlum (INSTI). Af þátttakendum 4 í TDF/FTC hópnum sem voru með ónæmi fyrir núkleósíð bakritahemlum (NRTI) (þ.m.t. 3 sem voru með fjölflokka ónæmi) voru 3 með M184V/I og einn með K65R.

Enginn þeirra 5 þátttakenda sem voru sýktir eftir langvararandi hlé á gjöf cabotegravirs voru með INSTI ónæmisstökkbreytingar. Hvorki var hægt að fá fram arfgerð né svipgerð hjá einum af þátttakendum 5, með aðeins 770 eintök/ml HIV-1 RNA. Ekki var hægt að fá fram svipgerð integrasa hjá einum af þeim 4 þátttakendum sem eftir voru. Þeir 3 þátttakendur sem þá voru eftir, voru áfram næmir fyrir öllum INSTI.

Þrír þátttakendur urðu sýktir meðan á innleiðingu með lyfinu til inntöku stóð áður en þeir fengu cabotegravir stungulyf. Einn þátttakandi með ógreinanlegt gildi cabotegravirs í plasma var ekki með INSTI ónæmisstökkbreytingar og var næmur fyrir öllum integrasahemlum. Tveir þátttakendur sem voru með greinanlega þétni cabotegravirs í plasma voru með INSTI ónæmisstökkbreytingar. Annar þeirra var með INSTI ónæmisstökkbreytingarnar E138E/K, G140G/S, Q148R og E157Q. Ekki var hægt að fá fram svipgerð integrasa. Hinn þátttakandinn var með INSTI ónæmisstökkbreytingarnar E138A og Q148R. Þessi veira var ónæm fyrir cabotegraviri (margfeldi breytingar=5,92) en næm fyrir dolutegraviri (margfeldi breytingar=1,69).

Fimm þátttakendur fengu HIV-1 þrátt fyrir inndælingu með cabotegraviri á réttum tíma hjá 4 þátttakendum og einn þátttakandi fékk inndælingu utan áætlunar. Tveir þátttakendur voru með of lítið veirumagn í blóði til greiningar. Þriðji þátttakandinn hafði engar INSTI ónæmisstökkbreytingar í fyrstu heimsókn þar sem veirur voru í blóði (vika 17) en var með R263K 112 og 117 dögum síðar. Þrátt fyrir að ekki væri hægt að greina svipgerð 112 dögum síðar, sýndi svipgerð á degi 117 að þessi veira væri næm fyrir bæði cabotegraviri (margfeldi breytingar=2,32) og dolutegraviri (margfeldi breytingar=2,29). Fjórdi þátttakandinn var með INSTI ónæmisstökkbreytingarnar G140A og Q148R. Svipgerð sýndi fram á ónæmi fyrir cabotegraviri (margfeldi breytingar=13) en næmi fyrir dolutegraviri (margfeldi breytingar=2,09). Fimmti þátttakandinn hafði engar INSTI ónæmisstökkbreytingar.

Auk þessara 13 tilvika sýkinga var einn þátttakandi til viðbótar með HIV-1 sýkingu við skráningu og var þá án INSTI ónæmisstökkbreytinga en 60 dögum síðar greindust INSTI ónæmisstökkbreytingarnar E138K og Q148K. Ekki var hægt að fá fram svipgerð.

Eftir frumgreiningu var útvíkuð afturskyggn veiruprófun gerð til þess að geta betur lýst tímasetningu HIV sýkinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að eitt af 13 tilvikum sýkinga hjá þátttakanda sem fékk cabotegravir inndælingu á réttum tíma hafi verið algeng sýking.

HPTN 084

Í frumgreiningu á HPTN 084 rannsókninni voru 4 tilvik sýkinga í cabotegravir hópnum og 36 tilvik sýkinga í TDF/FTC hópnum.

Í cabotegravir hópnum komu 2 tilvik sýkinga fram meðan á inndælingu stóð. Einn þátttakandi fékk 3 seinkaðar cabotegravir inndælingar og í hvorugu tilvikinu var meðferðarhaldni í sambandi við cabotegravir til inntöku til staðar.

Tvö tilvik sýkinga komu fram eftir síðasta skammt af cabotegraviri til inntöku. Meðferðarhaldni í sambandi við cabotegravir til inntöku var ekki til staðar hjá þátttakendum tveimur. Fyrsta HIV jákvæða heimsóknin var u.þ.b. 11 vikum eftir skráningu hjá einum þátttakanda og 57 vikum eftir skráningu hjá hinum.

HIV arfgerðargreining var reynd í fyrstu heimsókn þar sem HIV veirumagn í blóði var > 500 eintök/ml (fyrsta heimsókn með veirur í blóði). Niðurstöður HIV arfgerðargreiningar lágu fyrir hjá 3 af þátttakendum 4 í cabotegravir hópnum. Engar meiriháttar INSTI ónæmisstökkbreytingar greindust.

Niðurstöður HIV arfgerðargreiningar lágu fyrir hjá 33 af 36 tilvikum sýkinga í TDF/FTC hópnum. Einn þátttakandi var með meiriháttar NRTI stökkbreytingu (M184V); þessi þátttakandi var einnig með NNRTI ónæmi með stökkbreytingu K103N. Níu aðrir þátttakendur voru með NNRTI ónæmi (7 voru með K103N eingöngu eða með E138A eða P225H; 1 var með K101E eingöngu; 1 var með E138K eingöngu).

Eftir frumgreiningu var útvíkkuð afturskyggn veiruprófun gerð til þess að geta betur lýst tímasetningu HIV-1 sýkinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að eitt tilvik af 4 HIV-1 sýkingum hjá þátttakendum sem fengu cabotegravir hafi verið algeng sýking.

Verkun og öryggi

Verkun cabotegravirs sem PrEP var metin í tveimur slembuðum (1:1), tvíblindum, fjölsetra, tvíarma samanburðarrannsóknum. Gerður var samanburður á verkun cabotegravirs og daglegri inntöku tenofovir disoproxil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC).

Þátttakendum sem var slembiraðað fengu cabotegravir upphafsinnleiðingu til inntöku, eina 30 mg cabotegravir töflu og lyfleysu daglega í allt að 5 vikur, fylgt eftir með cabotegraviri inndælingu í vöðva (stök 600 mg inndæling í mánuði 1, 2 og síðan á 2 mánaða fresti og lyfleysutafla daglega). Þátttakendum sem var slembiraðað fengu TDF/FTC og hófu inntöku með TDF 300 mg/FTC 200 mg og lyfleysu í allt að 5 vikur, fylgt eftir með inntöku TDF 300 mg/FTC 200 mg daglega og lyfleysu með inndælingu í vöðva (3 ml af 20% fitufleyti, stungulyfi í mánuði 1, 2 og síðan á 2 mánaða fresti).

HPTN 083

HPTN 083 sem er rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari með 4.566 sís körlum og trans konum sem höfðu kynmök við karla var slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort cabotegravir (n=2.281) eða TDF/FTC (n=2.285) sem blindað rannsóknarlyf fram að viku 153.

Við upphaf var miðgildi aldurs þátttakenda 26 ár, 12% voru trans konur, 72% voru ekki hvítir, 67% voru < 30 ára og < 1% voru eldri en 60 ára.

Aðalendapunkturinn var tíðni HIV sýkinga hjá þátttakendum sem var slembiraðað og fengu cabotegravir til inntöku og cabotegravir stungulyf samanborið við inntöku TDF/FTC (leiðrétt með tilliti til snemmbærrar stöðvunar). Frumgreiningin sýndi fram á yfirburði cabotegravirs samanborið við TDF/FTC með 66% áhættuminnkun á HIV sýkingu, áhættuhlutfall (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62); frekari próf sýndu að ein sýkinganna í cabotegravir hópnum væri algeng og gaf til kynna 69% áhættuminnkun á sýkingum samanborið við TDF/FTC (sjá töflu 4).

Tafla 4 Aðalendapunktur verkunar: Samanburður á tíðni HIV sýkinga meðan á slembaða fasanum stóð í HPTN 083 (breytt meðferðarákvörðunarþýði (mITT), útvíkkuð afturskyggn veiruprófun)

	Cabotegravir (N=2.278)	TDF/FTC (N=2.281)	Yfirburða p-gildi
Persónuár	3.211	3.193	
HIV-1 sýkingar (nýgengihlutfall á hver 100 persónuár)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Eftir frumgreiningu var gerð útvíkkuð afturskyggn veiruprófun til þess að geta betur lýst tímasetningu HIV sýkinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að eitt af 13 tilvikum sýkinga við meðferð með cabotegraviri hafi verið algeng sýking. Upphaflegt áhættuhlutfall (95% CI) úr frumgreiningunni var 0,34 (0,18; 0,62).

Niðurstöður úr öllum undirhópagreiningunum voru í samræmi við almenn verndandi áhrif með minni tíðni HIV-1 sýkinga hjá þátttakendum sem var slembiraðað í cabotegravir hóp samanborið við þátttakendur sem var slembiraðað í TDF/FTC hóp (sjá töflu 5).

Tafla 5 Tíðni HIV-1 sýkinga eftir undirhóp í HPTN 083 (breytt meðferðarákvörðunarþýði (mITT), útvíkkuð afturskyggn veiruprófun)

Undirhópur	Cabotegravir nýgengi á hver 100 persónuár	Cabotegravir persónuár	TDF/FTC nýgengi á hver 100 persónuár	TDF/FTC persónuár	Áhættuhlutfall (95% CI)
Aldur					
< 30 ár	0,47	2.110	1,66	1.987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 ár	0,18	1.101	0,50	1.206	0,39 (0,08; 1,84)
Kyn					
MSM	0,35	2.836	1,14	2.803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Kynþáttur (Bandaríkin)					
Þeldökkur	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Annar en þeldökkur	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Svæði					
Bandaríkin	0,26	1.528	1,33	1.504	0,21 (0,07; 0,60)
Rómanska Ameríka	0,49	1.020	1,09	1.011	0,47 (0,17; 1,35)
Asía	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afríka	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= síð karlar sem hafa kynmök við karla

TGW = trans konur sem hafa kynmök við karla

HPTN 084

Í HPTN 084 rannsókn sem var gerð til að sýna fram á yfirburði voru 3.224 síð konum slembiraðað 1:1 og fengu annað hvort cabotegravir (n=1.614) eða TDF/FTC (n=1.610) sem blinduð rannsóknarlyf fram að viku 153.

Við upphaf var miðgildi aldurs þátttakenda 25 ár, > 99% voru ekki hvítir, > 99% voru síð konur og 49% voru < 25 ára þar sem hámarksaldur var 45 ár.

Aðalendapunkturinn var tíðni HIV sýkinga hjá þátttakendum sem fengu samkvæmt slembivali cabotegravir til inntöku og cabotegravir stungulyf og samanburður gerður við inntöku TDF/FTC (leiðrétt með tilliti til snemmbærrar stöðvunar). Frumgreiningin sýndi fram á yfirburði cabotegravirs samanborið við TDF/FTC með 88% áhættuminnkun á HIV-1 sýkingu, áhættuhlutfall (95% CI) 0,12 (0,05; 0,31). Frekari prófun sýndi að ein af sýkingunum með cabotegraviri væri algeng og gaf til kynna 90% áhættuminnkun á HIV-1 sýkingum samanborið við TDF/FTC (sjá töflu 6).

Tafla 6 Aðalendapunktur verkunar í HPTN 084: samanburður á tíðni HIV sýkinga meðan á slembaða fasanum stóð (breytt meðferðarákvörðunarþýði (mITT), útvíkkuð afturskyggn veiruprófun)

	Cabotegravir (N=1.613)	TDF/FTC (N=1.610)	Yfirburða p-gildi
<u>Persónuár</u>	1.960	1.946	
HIV-1 sýkingar (nýgengihlutfall á hver 100 persónuár)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p< 0,0001

¹Eftir frumgreiningu var gerð útvíkuð afturskyggn veiruprófun til þess að geta betur lýst tímasetningu HIV-1 sýkinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að 1 tilvik af 4 HIV-1 sýkingum hjá þátttakendum sem fengu cabotegravir hafi verið algeng sýking. Upphaflegt áhættuhlutfall aðlagð að snemmbærri stöðvun (95% CI) úr frumgreiningunni er 0,12 (0,05; 0,31).

Niðurstöður úr fyrirframátlaðri greiningu á undirhópum voru í samræmi við almenn verndandi áhrif, með minni tíðni HIV-1 sýkinga hjá þátttakendum sem var slembiraðað í cabotegravir hóp samanborið við þátttakendur sem var slembiraðað í TDF/FTC hóp (sjá töflu 7).

Tafla 7 Tíðni HIV-1 sýkinga eftir undirhópum í HPTN 084 (breytt meðferðarákvörðunarþýði (mITT), útvíkuð afturskyggn veiruprófun)

Undirhópur	Cabotegravir nýgengi á hver 100 persónuár	Cabotegravir persónuár	TDF/FTC nýgengi á hver 100 persónuár	TDF/FTC persónuár	HR (95% CI)
Aldur					
< 25 ár	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 ár	0,09	1.093	1,46	1.093	0,09 (0,02; 0,49)
Líkamsþyngdarstuðull					
< 30	0,22	1.385	1,88	1.435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Apretude töflum hjá börnum yngri en 12 ára, til að koma í veg fyrir HIV-1 sýkingu.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf cabotegravirs eru sambærileg hjá heilbrigðum og einstaklingum með HIV sýkingu, þar sem sömu gildi voru með tilliti til frásogs, dreifingar, umbrota og brotthvarfs. Breytileiki lyfjahvarfa cabotegravirs er í meðallagi mikill. Í I. stigs rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall frávíksstuðuls (CVb%) milli einstaklinga fyrir C_{tau} á bilinu 26 til 34% í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum. Breytileiki hjá hverjum og einum (CVw%) er minni en á milli einstaklinga.

Tafla 8 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku cabotegravirs einu sinni á dag hjá fullorðnum

Skömmtunarfasi	Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal (5., 95. hundraðsmark) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (míkróg•klst./ml)	C _{max} (míkróg/ml)	C _{tau} (míkróg/ml)
Innleiðing með lyfinu til inntöku ³	30 mg einu sinni á dag	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹Lyfjahvarfabreytur eru samkvæmt einstaklingsbundnu eftirá mati á þýðislíkani á lyfjahvörfum hjá einstaklingum í III. stigs meðferðarrannsóknum.

² tau er tímalengd milli skammta: 24 klst. fyrir inntöku.

³ Lyfjahvarfabreytur við innleiðingu með lyfinu til inntöku gefa til kynna jafnvægi.

Frásog

Cabotegravir frásogast hratt eftir inntöku þar sem miðgildi T_{max} er 3 klst. eftir gjöf töflu. Við gjöf einu sinni á dag er jafnvægi lyfjahvarfa náð á 7 dögum.

Cabotegravir má gefa með mat eða án. Aðgengi cabotegravirs er óháð innihaldi máltíða: fituríkar máltíðir auka AUC_(0-∞) fyrir cabotegravir um 14% og C_{max} eykst um 14% miðað við fastandi ástand. Þessi aukning er ekki talin klínískt marktæk.

Nýting cabotegravirs hefur ekki verið metin.

Dreifing

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er próteinbinding cabotegravirs í plasma hjá mönnum mikil (> 99%). Eftir gjöf taflna til inntöku er meðalgildi dreifingarrúmmáls eftir inntöku (V_z/F) í plasma 12,3 lítrar. Hjá mönnum er áætlað V_c/F í plasma fyrir cabotegravir 5,27 lítrar og V_p/F var 2,43 lítrar. Þetta mat á rúmmáli ásamt því að aðgengi er talið mikið, bendir til þess að cabotegravir dreifist að einhverju leyti í utanfrumuvökva.

Cabotegravir er til staðar í kynfærum hjá konum og körlum eftir staka 600 mg inndælingu í vöðva eins og kom fram í rannsókn hjá heilbrigðum þátttakendum (n=15). Miðgildi þéttni cabotegravirs dag 3 (fyrsta vefjasýni fyrir lyfjahvörf) var 0,49 míkrog/ml í vefjum í leghálsi, 0,29 míkrog/ml í legháls- og leggangavökva, 0,37 míkrog/ml í vefjum í legi, 0,32 míkrog/ml í endaparmsvef og 0,69 míkrog/ml í endaparmsvökva sem er hærra gildi en *in vitro* PA-IC90.

In vitro var cabotegravir ekki hvarfefni OATP (organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eða OCT1 (organic cation transporter).

Umbrot

Cabotegravir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti UGT1A9. Cabotegravir er ríkjandi í plasma og stendur fyrir > 90% af heildarmagni geislavirks kolefnis í plasma. Eftir inntöku hjá mönnum er brotthvarf cabotegravirs aðallega með umbrotum; brotthvarf óbreytts cabotegravirs um nýru er lítið (< 1% af skammti). Fjörutíu og sjö prósent af heildarskammti til inntöku skilst út sem óbreytt cabotegravir í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta tengist að öllu leyti eða hluta lyfi sem ekki hefur frásogast eða útskilnaði glúkúróníðsamtengingu með galli, sem getur umbrotnað frekar og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Cabotegravir var til staðar í gallsýnum frá skeifugörn. Glúkúróníð-umbrotsefnið var einnig til staðar í sumum, en ekki öllum, gallsýnum frá skeifugörn. Tuttugu og sjö prósent af heildarskammti til inntöku skiljast út í þvagi, aðallega sem glúkúróníðumbrotsefnið (75% af geislavirkum skammti í þvagi, 20% af heildarskammti).

Cabotegravir er ekki hemill sem skiptir máli klínískt á eftirfarandi ensím og flutningsprótein: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, BSEP (bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE (MATE multidrug og toxin extrusion transporter) 1, MATE 2-K, MRP (multidrug resistance protein) 2 eða MRP4.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími cabotegravirs í lokafasa er 41 klst. og úthreinsun (CL/F) 0,21 lítri á klst.

Fjölbreytni

Í safngreiningu á rannsóknnum á heilbrigðum og einstaklingum með HIV sýkingu, voru einstaklingar með UGT1A1 arfgerðir sem leiða til lélegra umbrota cabotegravirs með 1,3- til 1,5 falda meðalhækkun á AUC, C_{max} og C_{tau} fyrir cabotegravir við jafnvægi samanborið við einstaklinga með arfgerðir sem tengjast eðlilegum umbrotum með UGT1A1. Þessi munur er ekki talinn klínískt marktækur. Ekki er þörf á skammtaæðlögum hjá þeim sem eru með UGT1A1 fjölbreytni.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna áhrif sem skipta máli klínískt með tilliti til kyns fyrir útsetningu fyrir cabotegraviri. Þess vegna er ekki þörf á skammtaæðlögum á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna áhrif sem skipta máli klínískt með tilliti til kynþáttar á útsetningu fyrir cabotegraviri. Þess vegna er ekki þörf á skammtaæðlögum með tilliti til kynþáttar.

Líkamsþyngdarstuðull

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir cabotegraviri með tilliti til líkamsþyngdarstuðuls. Þess vegna er ekki er þörf á skammtaáðlögun á grundvelli líkamsþyngdarstuðuls.

Unglingar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna mun á útsetningu fyrir cabotegraviri sem skiptir máli hjá unglingum sem tóku þátt og fullorðnum með HIV-1 sýkingu, og ósmituðum fullorðnum þátttakendum úr cabotegravir þróunaráætluninni. Þess vegna þarf ekki að aðlaga skammta hjá unglingum sem vega ≥ 35 kg.

Tafla 9 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku cabotegravirs einu sinni á dag hjá unglingum 12 ára og yngri en 18 ára (≥ 35 kg)

Skammtafasi	Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal (5., 95. hundraðsmark) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (míkróg•klst/ml)	C _{max} (míkróg/ml)	C _{tau} (míkróg/ml)
Innleiðing með lyfinu til inntöku ^c	30 mg einu sinni á dag	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Lyfjahvarfabreytur eru samkvæmt einstaklingsbundnu eftirá mati á þýðislíkani á lyfjahvörfum hjá bæði unglingum (n = 147) sem vógu 35,2-98,5 kg og voru HIV-1 smitaðir og hjá unglingum (n = 62) sem voru ekki HIV-1 smitaðir og vógu 39,9-167 kg.

^b tau er tímalengd milli skammta: 24 klst. fyrir inntöku.

^c Lyfjahvarfabreytur við innleiðingu með lyfinu til inntöku gefa til kynna jafnvægi.

Börn

Lyfjahvörf og ráðleggingar um skammta cabotegravirs hjá börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg hefur ekki verið metið.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf ekki til kynna áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir cabotegraviri með tilliti til aldurs. Upplýsingar um lyfjahvörf cabotegravirs hjá einstaklingum > 65 ára eru takmarkaðar.

Skert nýrnastarfsemi

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 til < 30 ml/mín. og sem eru ekki í skilun) og samsvarandi heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá einstaklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ekki í skilun). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum í skilun.

Skert lifr starfsemi

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með meðalskerta lifr starfsemi og samsvarandi heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá einstaklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Áhrif verulega skertrar lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur C) á lyfjahvörf cabotegravirs hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameins- og stökkbreytandi áhrif

Cabotegravir hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófum á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*. Cabotegravir var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum hjá músum og rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá karlkyns- eða kvenkynsrottum sem fengu cabotegravir í skömmtum með inntöku allt að 1.000 mg/kg/dag (> 20 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt sem er 30 mg/dag með inntöku).

Í rannsóknum á fósturvísis/fósturþroska voru engin skaðleg áhrif á þroska eftir inntöku cabotegravirs hjá ungafullum kaninum við skammta sem höfðu eiturverkun á móðurdýr sem var allt að 2.000 mg/kg/dag (0,66 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt með inntöku) eða ungafullum rottum í skömmtum sem voru allt að 1.000 mg/kg/dag (> 30 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt með inntöku). Hjá rottum sáust breytingar á vexti fósturs (minnkuð líkamsþyngd) við 1.000 mg/kg/dag með inntöku. Rannsóknir á ungafullum rottum sýndu að cabotegravir fer yfir fylgju og getur greinst í fósturvef.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir got olli cabotegravir í endurteknum skömmtum seinkun á goti og aukningu á fjölda andvana unga í goti og dauða nýgotinna unga við 1.000 mg/kg/dag (> 30 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Við minni skammt, 5 mg/kg/dag (u.þ.b. 10 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt) tengdist cabotegravir ekki seinkun gots eða dauða nýgotinna unga. Í rannsóknum á kaninum og rottum hafði keisaraskurður engin áhrif á afkomu. Með hliðsjón af útsetningarhlutfalli er þýðing þessa fyrir menn ekki þekkt.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Áhrif langvarandi daglegrar meðferðar með stórum skömmtum af cabotegraviri voru metin í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum (26 vikur) og hjá öpum (39 vikur). Engar lyfjatengdar aukaverkanir komu fram hjá rottum við inntöku skammta cabotegravirs sem voru allt að 1.000 mg/kg/dag eða öpum við skammta allt að 500 mg/kg/dag.

Í 14 daga og 28 daga rannsókn á eiturverkunum hjá öpum komu áhrif á meltingarveg fram (þyngdartap, uppköst, lausar/vatnskenndar hægðir og meðalmikill eða verulegur vökvaskortur) sem voru afleiðingar af staðbundinni lyfjagjöf (inntöku) en ekki altækar eiturverkanir.

Í þriggja mánaða rannsókn á rottum þegar cabotegravir var gefið mánaðarlega með inndælingu undir húð (skammtur allt að 100 mg/kg), mánaðarlega með inndælingu í vöðva (skammtur allt að 75 mg/kg) eða vikulega með inndælingu undir húð (100 mg/kg) komu engar aukaverkanir fram og engar áður óþekktar eiturverkanir á marklíffæri (við útsetningu sem var > 49 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 600 mg hámarksskammt í vöðva).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460)

Hýprómellósi (E464)

Natríumsterkju glýkólat

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól (E1521)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar

Hvít háþéttnipólýetýlenglös (HDPE) með barnaöryggislöki úr pólýetýleni með hitainnsiglislagi úr pólýetýleni. Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1760/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Stungulyf, forðadreifa

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

Filmuhúðaðar töflur

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en APRETUDE er markaðssett verða markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluefnisins m.a. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Til viðbótar við venjubundnar aðgerðir til að lágmarka áhættu er markmið með fræðsluáætluninni að draga úr hættu á HIV mótefnavendingu, myndun ónæmis og mistökum við lyfjagjöf m.a. ófullnægjandi meðferðarfylgni hjá einstaklingum sem fá APRETUDE með því að auka þekkingu á þessari hættu og sjá læknum og einstaklingum í áhættu fyrir leiðbeinandi upplýsingum.

Markaðsleyfishafinn á að tryggja að í hverju aðildarríki þar sem APRETUDE er á markaði að allir læknar sem gert er ráð fyrir að ávísi APRETUDE og einstaklingar í áhættu sem koma til með að nota lyfið hafi aðgang að/verði séð fyrir eftirfarandi fræðslupakka:

- Leiðbeiningar fyrir lækna
- Leiðbeiningar fyrir einstaklinga í áhættu
- Gátlisti fyrir lækna
- Áminningarkort fyrir einstaklinga í áhættu

Hér á eftir er yfirlit yfir lykilþætti fyrir viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu við notkun APRETUDE sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP).

Leiðbeiningar fyrir lækna eiga að innihalda eftirfarandi þætti:

- Lýsing á notkun APRETUDE við fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu sem hluti af heildarforvarnaraðgerðum gegn HIV-1 sýkingu þ. á m. aðrar HIV-1 fyrirbyggjandi aðgerðir (t.d. þekkt HIV-1 ástand, regluleg próf fyrir öðrum sýkingum sem smitast við kynmök, notkun smokks).
- Að minna á að APRETUDE á eingöngu að nota til að draga úr hættu á að fá HIV-1 hjá einstaklingum sem staðfest hefur verið að séu neikvæðir.
- Við hverja inndælingu á að staðfesta aftur að einstaklingurinn sé HIV neikvæður meðan á notkun APRETUDE stendur sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu.
- Ef klínísk einkenni eru viðvarandi með bráðri veirusýkingu og grunur er um nýlega (<1 mánuður) útsetningu fyrir HIV-1 á að staðfesta HIV-1 neikvæðni aftur.
- Lýsing á hugsanlegri hættu á myndun ónæmis fyrir APRETUDE ef einstaklingur fær HIV-1 annaðhvort fyrir notkun APRETUDE, meðan á henni stendur eða þegar meðferð með APRETUDE hefur verið hætt.
- Mikilvægi þess að hefja retróveirumeðferð ef grunur er um HIV-1 sýkingu eða hún hefur verið staðfest.
- APRETUDE er ekki fullkomin retróveirumeðferð við HIV 1 og HIV þolmyndandi stökkbreytingar hafa komið fram hjá einstaklingum sem eru með ógreinda HIV-1 sýkingu sem notuðu eingöngu APRETUDE.
- Íhuga notkun annarrar PrEP meðferðar, sem ekki er langverkandi, þegar notkun Apretude stungulyfs hefur verið hætt hjá þeim sem eru enn í hættu á að fá HIV sem á að hefja innan 2 mánaða frá endanlegri APRETUDE inndælingu.
- Mikilvægi þess að ráðleggja einstaklingum reglulega að fylgja algjörlega ráðlagðri skammtaáætlun/heimsóknum fyrir APRETUDE til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu og hugsanlegri myndun ónæmis.

Gátlisti fyrir lækna á að minna á mat og ráðgjöf við upphafsheimsókn og heimsóknir fyrir eftirfylgni m.a.:

- Próf til að staðfesta neikvæða HIV-1 stöðu við hverja inndælingu til að lágmarka hættu á myndun ónæmis fyrir APRETUDE.
- Staðfesta á HIV-1 stöðu á ný ef klínísk einkenni eru í samræmi við bráða veirusýkingu og grunur er um nýlega (<1 mánuður) útsetningu fyrir HIV-1.
- Hefja retróveirumeðferð ef grunur er um HIV-1 sýkingu eða hún hefur verið staðfest.
- Ræða og ítreka mikilvægi þess að fylgja ráðlagðri skammtaáætlun/heimsóknum fyrir APRETUDE til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu og hugsanlegri myndun ónæmis.
- Draga saman og ítreka að APRETUDE sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu er hluti af heildar HIV-1 forvarnaáætlun þ. á m. aðrar HIV-1 fyrirbyggjandi aðgerðir (t.d. þekkt HIV-1 ástand, regluleg próf fyrir öðrum sýkingum sem smitast við kynmök, notkun smokks).
- Íhuga notkun annarrar PrEP meðferðar, sem ekki er langverkandi, þegar notkun Apretude stungulyfs hefur verið hætt hjá þeim sem eru enn í hættu á að fá HIV sem á að hefja innan 2 mánaða frá endanlegri APRETUDE inndælingu.

Leiðbeiningar fyrir einstaklinga í áhættu eiga að innihalda eftirfarandi þætti:

Mikilvægar upplýsingar sem einstaklingar í áhættu þurfa að þekkja fyrir meðferð með APRETUDE, meðan á henni stendur og þegar henni hefur verið hætt:

- Kröfur um að APRETUDE sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu er hluti af heildar HIV-1 forvarnaáætlun þ. á m. aðrar HIV-1 fyrirbyggjandi aðgerðir (t.d. þekkt HIV-1 ástand, regluleg próf fyrir öðrum sýkingum sem smitast við kynmök, notkun smokks).
- Að minna á að APRETUDE á eingöngu að nota til að draga úr hættu á að fá HIV-1 hjá einstaklingum sem staðfest hefur verið að séu neikvæðir.
- Staðfesta á HIV-1 neikvæðni á ný við hverja inndælingu meðan á notkun APRETUDE sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu stendur.
- Mikilvægi þess að upplýsa lækinn ef grunur er um nýlega (<1 mánuður) útsetningu fyrir HIV-1.
- APRETUDE eitt og sér er ekki fullkomin meðferð við HIV-1.
- Tryggja að ráðlagðri skammtaáætlun/heimsóknum fyrir APRETUDE sé fylgt til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu og hugsanlegri myndun ónæmis.
- Íhuga notkun annarrar PrEP meðferðar, sem ekki er langverkandi, þegar notkun Apretude stungulyfs hefur verið hætt hjá þeim sem eru enn í hættu á að fá HIV.

Áminningarkort fyrir einstaklinga í áhættu á að innihalda eftirfarandi þætti:

- Dagsetningu næstu heimsóknar fyrir APRETUDE inndælingu.
- Minna á mikilvægi þess að fylgja algjörlega ráðlagðri skammtaáætlun/heimsóknum til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu og hugsanlegri myndun ónæmis.
- Minna á að APRETUDE sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu er hluti af heildar HIV-1 forvarnaáætlun þ. á m. aðrar HIV-1 fyrirbyggjandi aðgerðir (t.d. þekkt HIV-1 ástand, regluleg próf fyrir öðrum sýkingum sem smitast við kynmök, notkun smokks).

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA – 600 mg STUNGULYF****1. HEITI LYFS**

Aporetude 600 mg stungulyf, forðadreifa
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 600 mg cabotegravir.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mannítól, pólýsorbit 20, makrógól og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

Innihald: 1 hettuglas

Innihald: 25 hettuglös

3 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLAS – 600 mg STUNGULYF

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Apretude 600 mg stungulyf, forðadreifa
cabotegravir
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Aporetude 30 mg filmuhúðaðar töflur
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg cabotegravir (sem natríum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1760/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

apretude

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN Á GLAS - TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Aporetude 30 mg filmuhúðaðar töflur
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg cabotegravir (sem natríum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1760/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Apretude 600 mg stungulyf, forðadreifa cabotegravir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Apretude og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Apretude
3. Hvernig Apretude er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Apretude
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Apretude og við hverju það er notað

Apretude inniheldur virka efnið cabotegravir. Cabotegravir er í flokki retróveirulyfja sem kallast integrasahemlar.

Apretude er notað til þess að hjálpa til við að koma í veg fyrir HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglingum sem vega minnst 35 kg og eru í aukinni hættu á sýkingu. Þetta er kallað **fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu: PrEP** (sjá kafla 2).

Lyfið á að nota samhliða öruggu kynlífi, t.d. að nota smökk.

2. Áður en byrjað er að gefa Apretude

Ekki má nota Apretude:

- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg útbrot á húð, húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni.
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir cabotegraviri eða eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert **HIV jákvæð/ur** eða þú ert ekki viss um hvort þú sért HIV jákvæð/ur. Apretude getur aðeins hjálpað til við að draga úr hættu á að fá HIV áður en þú hefur sýkst. **Þú verður að fara í próf** til þess að vera viss um að þú sért HIV neikvæð/ur áður en þú færð Apretude.
- ef þú **tekur eitthvert eftirtalinna lyfja**:
 - *carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital* (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir flogakast).
 - *rifampicin* eða *rifapentin* (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum eins og berklum).

Þessi lyf minnka áhrif Apretude með því að draga úr magni Apretude í blóði.

➔ Ef þú heldur að þetta eigi við um þig eða ef þú ert ekki viss, **skaltu láta lækninn vita**.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ekki er víst að eingöngu notkun Apretude komi í veg fyrir HIV sýkingu.

HIV sýking smitast við kynmök með einhverjum sem er HIV jákvæður eða flyst með smituðu blóði. Enda þótt Apretude dragi úr hættu á smiti getur þú samt fengið HIV þótt þú takir lyfið.

Grípa á til annarra aðgerða til að draga enn frekar úr hættu á að fá HIV:

- **Láta prófa** fyrir öðrum sýkingum sem smitast við kynmök samkvæmt fyrirmælum læknisins. Þessar sýkingar auka líkur á HIV sýkingu.
- **Nota smokk** við munn- eða kynmök í leggöng eða endaparm.
- Ekki deila eða nota aftur nálar eða annað sem notað er til inndælingar fyrir lyf.
- Ekki deila persónulegum hlutum þar sem á þeim getur verið blóð eða líkamsvökvar (t.d. rakvélablóð eða tannbursti).

Þú skalt ræða við lækinn um aðrar nauðsynlegar varúðarráðstafanir til þess að draga frekar úr hættu á að fá HIV.

Dragðu úr hættu á að fá HIV:

Hætta er á að ónæmi fyrir þessu lyfi myndist ef þú færð HIV sýkingu. Það þýðir að lyfið kemur ekki í veg fyrir HIV sýkingu. Til þess að draga úr þessari hættu og koma í veg fyrir HIV sýkingu er mikilvægt að þú:

- **farir í fyrirhugaðar heimsóknir til** þess að fá Apretude inndælingu. Þú skalt ræða við lækinn ef þú ert að hugsa um að hætta að fá inndælingar þar sem það getur aukið hættu á að fá HIV sýkingu. Ef þú hættir að fá Apretude inndælingu eða færð hana ekki í tæka tíð er nauðsynlegt að fá önnur lyf eða gera varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að fá HIV og hugsanlega veiruónæmi.
- **látir prófa fyrir HIV** samkvæmt fyrirmælum læknisins. Þú verður að fara reglulega í próf til þess að ganga úr skugga um að þú sért enn HIV-1 neikvæð/ur meðan á töku Apretude stendur.
- **látir lækinn tafarlaust vita** ef þú heldur að þú hafir smitast af HIV (þú gætir fengið flensulík einkenni). Hugsanlega er óskað eftir fleiri prófum til þess að ganga úr skugga um að þú sért enn HIV neikvæð/ur.

Apertude stungulyf er langverkandi lyf

Ef þú hættir að fá Apertude stungulyf er cabotegravir áfram í líkamanum í allt að ár eða lengur frá síðustu inndælingu, **en það nægir þó ekki til þess að verja þig gegn sýkingu.**

Mikilvægt er að þú komir í allar fyrirhugaðar heimsóknir til að fá Apertude inndælingu. Þú skalt ræða við lækinn ef þú ert að hugsa um að hætta PrEP.

Þegar þú hættir að fá Apertude inndælingu getur þú þurft að fá önnur lyf til draga úr hættu á að fá HIV sýkingu eða grípa til annarra varúðarráðstafana fyrir öruggt kynlíf.

Lifrarvandamál

Láttu lækinn vita ef þú ert með lifrarvandamál. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast nánar með þér (*sjá einnig „Sjaldgæfar aukaverkanir“ í kafla 4*).

Unglingar

Læknirinn ræðir við þig um geðheilsu þína áður en þú færð Apertude og meðan á meðferðinni stendur. Láttu lækinn vita ef þú átt í geðrænum vanda. Það gæti þurft að fylgjast nánar með þér (*sjá einnig kafla 4*).

Alvarleg húðviðbrögð:

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegu húðviðbrögðunum Steven-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi í tengslum við notkun Apretude. Hætta á notkun Apretude og leita tafarlaust til læknis ef einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum koma fram.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í fylgiseðlinum („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ofnæmisviðbrögð

Apretude inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahemlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þér þarf að vera kunnugt um mikilvæg einkenni sem þarf að vera á varðbergi gagnvart meðan á notkun Apretude stendur.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í „Hugsanlegar aukaverkanir“ í kafla 4 í fylgiseðlinum.

Börn og unglingar

Ekki á að nota lyfið hjá börnum og unglingum sem vega minna en 35 kg vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Apretude

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Nokkur lyf geta haft áhrif á verkun Apretude eða aukið líkur á aukaverkunum. Apretude getur einnig haft áhrif á verkun nokkurra annarra lyfja.

Ekki má gefa Apretude samhliða ákveðnum lyfjum sem geta haft áhrif á hversu vel lyfið verkar. (sjá „Ekki má nota Apretude“ í kafla 2). Þetta eru m.a.:

- *carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital* (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir flogakast).
- *rifampicin* eða *rifapentin* (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum eins og berklum).

Láttu lækninn vita ef þú notar:

- **rifabutin** (við ákveðnum bakteríusýkingum eins og berklum). Hugsanlega þarftu að fá Apretude inndælingu oft.

➔ **Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita** ef þú notar þessi lyf. Læknirinn ákveður hvort þörf sé á viðbótarannsókn.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Notkun Apretude er ekki ráðlögð á meðgöngu. Áhrif Apretude á meðgöngu eru ekki þekkt. Talaðu við lækninn ef þú gætir orðið þunguð, ef þungun er fyrirhuguð eða ef þú verður þunguð. Þú skalt ekki hætta að mæta í heimsóknir til að fá Apretude án þess að leita ráða hjá læknum. Læknirinn íhugar ávinning fyrir þig og áhættu fyrir barnið við að hefja/halda áfram notkun Apretude.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort innihaldsefni Apretude berist í brjóstamjólk. Cabotegravir getur þó borist í brjóstamjólk í allt að 12 mánuði eftir síðustu inndælingu Apretude. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf skaltu leita ráða hjá læknum. Læknirinn íhugar ávinning og áhættu brjóstgjafar fyrir þig og barnið.

Akstur og notkun véla

Apretude getur valdið sundli og haft aðrar aukaverkanir sem draga úr árvekni.

➔ **Þú skalt hvorki aka né nota vélar** nema vera viss um að þessi áhrif eigi ekki við hjá þér.

3. Hvernig Apretude stungulyf er gefið

Lyfið er gefið sem 600 mg inndæling. Hjúkrunarfræðingur aða lækni gefa Apretude í vöðva í rasskinn.

Þú verður að vera með neikvætt HIV próf áður en þú færð Apretude.

Þú færð fyrsta og annan skammt af Apretude með mánaðar millibili. Eftir seinni skammtinn færðu Apretude sem staka inndælingu einu sinni á 2 mánaða fresti.

Áður en meðferð með Apretude er hafin getur þú og lækni ákveðið að þú takir fyrst cabotegravir töflur (kallað innleiðingartímabil með lyfinu til inntöku). Innleiðingin gerir þér og læknum kleift að meta hvort áframhaldandi inndæling henti þér.

Ef þú ákveður að hefja meðferðina með töflum:

- Tekur þú eina 30 mg töflu af Apretude einu sinni á dag í u.þ.b. einn mánuð.
- Þú átt að fá fyrstu inndælinguna sama dag og síðustu töfluna eða ekki síðar en 3 dögum eftir síðustu töfluna.
- Síðan færðu inndælingu á 2 mánaða fresti

Inndælingaráætlun fyrir skömmtun á 2 mánaða fresti

Hvenær	Lyf
Fyrsta og önnur inndæling með mánaðar millibili	Apretude 600 mg
Þriðja inndæling eftir það á 2 mánaða fresti	Apretude 600 mg

Ef þér er gefið of mikið af Apretude með inndælingu

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa lyfið þannig að ólíklegt er að þú fái of mikið. Ef þú hefur áhyggjur skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita og þú færð meðferð eftir þörfum.

Ef Apretude inndæling fellur niður

Hafðu tafarlaust samband við lækinn fyrir nýja heimsókn.

Mikilvægt er að þú komir í allar fyrirhugaðar heimsóknir til að fá inndælingu og draga úr hættu á að fá HIV (sjá kafla 2). Þú skalt ræða við lækinn ef þú ert að hugsa um að hætta notkun Apretude.

Þú skalt ræða við lækinn ef þú heldur að þú getir ekki fengið Apretude inndælingu á venjulegum tíma. Hugsanlega ráðleggur lækni þér að taka cabotegravir töflur í staðinn þangað til þú er fær um að fá Apretude inndælingu aftur.

Ekki hætta að fá Apretude inndælingu nema lækni hafi ráðlagt það.

Haltu áfram að fá Apretude inndælingu eins lengi og lækni ráðleggur það. Ekki hætta því nema samkvæmt ráðleggingum læknisins. Ef þú hættir því og ert enn í hættu á að fá HIV verður lækni að láta þig byrja á öðru PrEP lyfi innan tveggja mánaða frá síðustu Apretude inndælingu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta á notkun Apretude og leita tafarlaust til læknis ef einhver eftirfarandi einkenna koma fram:

- Rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga flekkir, sem ekki eru upphleyptir, á bóknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárur í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos) geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot. Þessi alvarlegu húðviðbrögð koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum).

Ofnæmisviðbrögð

Aporetude inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahemlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Ef þú færð eitthvert eftirfarandi einkenna:

- húðútbrot
- hár hiti
- orkuleysi (þreyta)
- þroti stundum í andliti eða munni (ofnæmisjúgur) sem veldur öndunarerfiðleikum
- vöðva- eða liðverkir.

➔ **Leitaðu strax til læknis.** Læknirinn getur ákveðið próf til þess að athuga lifur, nýru eða blóð og gæti hugsanlega sagt þér að hætta notkun Aporetude.

Mjög algengar aukaverkanir(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- niðurgangur
- viðbrögð á stungustað
 - mjög algengar: verkur (sem í mjög sjaldgæfum tilfellum getur komið fram sem tímabundnir erfiðleikar við gang) og óþægindi, hörð fyrirferð (hersli) eða hnúður
 - algengar: roði, kláði, þroti, hiti, dofi eða mar, (sem getur m.a. verið mislitun eða blóðsöfnun undir húð)
 - sjaldgæfar: ígerð
- hitatilfinning
- breytingar á lifrarstarfsemi (aukinn transamínasi) kemur fram í blóðprófi

Algengar aukaverkanir(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þunglyndi
- kvíði
- óeðlilegir draumar
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- sundl
- ógleði
- uppköst
- kviðverkur
- uppþemba
- útbrot
- vöðvaverkir
- orkuleysi (þreyta)
- almenn vanlíðan

Sjaldgæfar aukaverkanir(geta komið fyrir hjá allt að af hverjum 100 einstaklingum)

- sjálfsvígstílaunir

- sjálfsvígshugsanir (einkum hjá þeim sem hafa verið þunglyndir eða með geðræn vandamál)
- ofnæmisviðbrögð
- ofsakláði
- þroti (ofnæmisbjúgur), stundum í andliti eða munni sem getur valdið öndunarerfiðleikum
- svefnhöfði
- þyngdaraukning
- vægur svimi meðan á inndælingu stendur eða á eftir (æða- og skreyjuviðbragð), sem getur leitt til yfirliðs.
- lifrarskemmd (eiturverkun á lifur). Einkennin geta verið gul húð og gul augnhvíta, lystarleysi, kláði, eymsli í kvið, ljósar hægðir eða óvenjulega dökkt þvag.
- Aukið bilirúbin, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, kemur fram í blóðprófum.

Tilkynning aukaverkana

Látið **lækninn eða hjúkrunarfræðinginn** vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Apretude

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur bera ábyrgð á að lyfið sé geymt á réttan hátt.

Má ekki frjósa.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Apretude inniheldur

Virka innihaldsefnið er cabotegravir.

Hvert 3 ml hettuglas inniheldur 600 mg cabotegravir.

Önnur innihaldsefni eru:

Mannitól (E421)

Pólýsorbit 20 (E432)

Makrógól (E1521)

Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Apretude og pakkningastærðir

Cabotegravir er hvít eða ljósbleik dreifa sem er í brúnu glerhettuglasi með gúmmítappa og álinnsigli með smelluloki úr plasti.

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Holland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður { MM/ÁÁÁÁ }

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Apretude

600 mg

stungulyf, forðadreifa

Cabotegravir

Til notkunar í vöðva

Notkunarleiðbeiningar

3 ml

Yfirlit

Í hverri heimsókn er gefin ein inndæling af cabotegravir 3 ml (600 mg).

Cabotegravir er dreifa sem þarf ekki að þynna eða blanda frekar.

Cabotegravir er eingöngu til notkunar í vöðva. Það verður að gefa í þjónvöðva.

Athugið: Ráðlagt er að gefa það kviðlægt í þjónvöðva.



Upplýsingar um geymslu

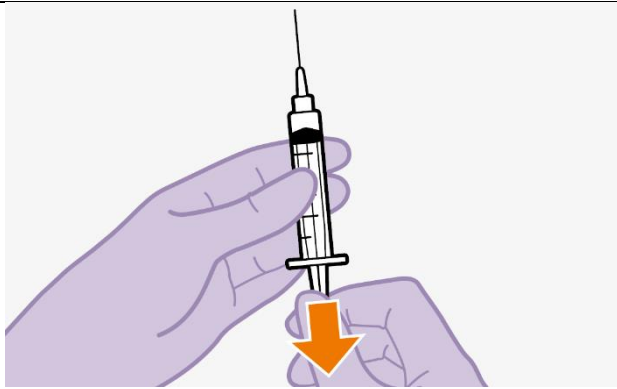
• Ítarlegar upplýsingar um geymsluskilyrði eru á pakkningunni.



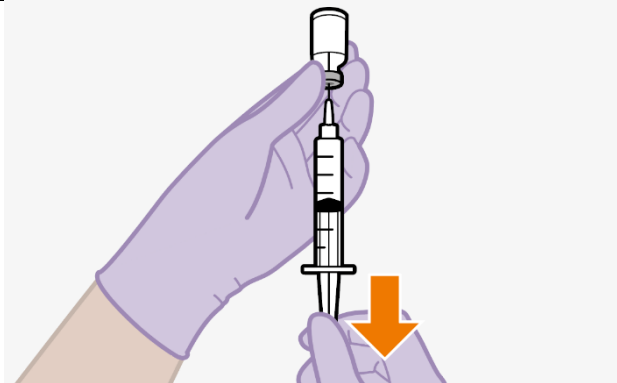
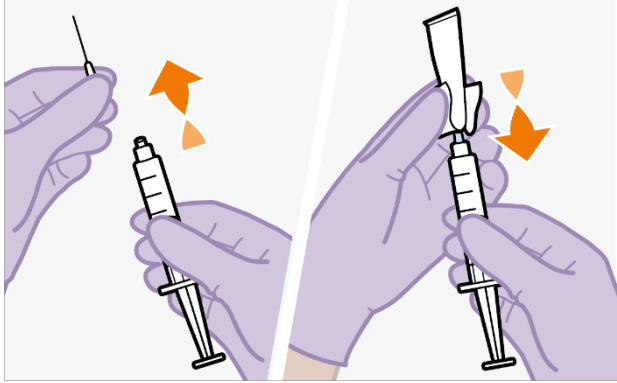
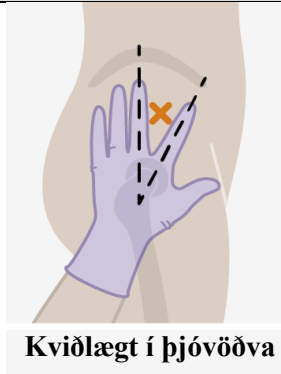
Má ekki frjósa.

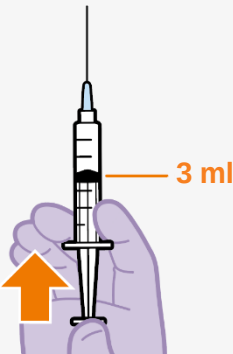
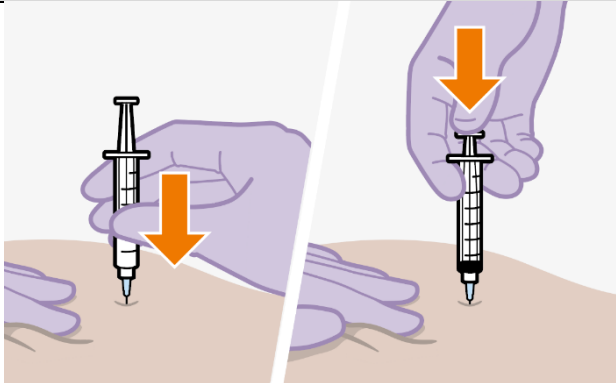
Undirbúningur inndælingar
• 1 Luer-Lock sprauta (5 ml) • 1 Luer-Lock útsogsnál, eða sprauta eða annað fyrir útsog (til að draga upp dreifuna)
Til notkunar við inndælingu
• 1 Luer-Lock nál til viðbótar (notið nálar með hlíf, ef fáanlegar) 23 G, ca. 2,5 cm (1,5 tommu). Hafið líkamsbyggingu sjúklings í huga þegar lengd nálar er valin.

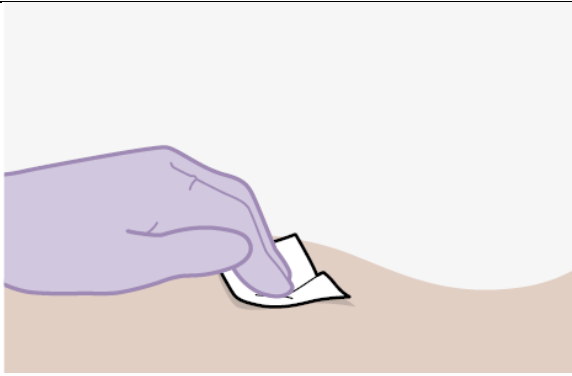
Einnig þarf	
• Hanska, ósæfða • 2 sprittþurrkur • 1 sáragrisju • Ílát fyrir oddhvassa hluti	
Undirbúningur	
1. Skoðið hettuglasið	
Athugið fyrningar- dagsetningu og skoðið lyfið 	• Athugið fyrningardagsetningu Notið ekki ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu • Skoðið hettuglasið. Ef aðskotaagnir eru til staðar á ekki að nota lyfið. Athugið: cabotegravir hettuglasið er með brúnum blæ.
2. Hristið kröftuglega	
10 sek. 	• Hettuglasinu er haldið ákveðið og hrist kröftuglega í 10 sekúndur eins og sýnt er. • Hvolfið hettuglasinu og skoðið dreifuna. Hún á að vera einsleit. Ef dreifan er ekki einsleit á að hrista hettuglasið aftur. • Það er eðlilegt að sjá litlar loftbólur. • Takið tappann af hettuglasinu. • Strjúkið gúmmítappann með sprittþurrku. Ekki láta gúmmítappann komast í snertingu við neitt eftir að hafa þurrkað af honum.
3. Undirbúningur sprautu og nálar	



- Haldið áfram undirbúningi inndælingar samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum.
- Dæmi: festið útsogsnálina á sprautuna.
- Ráðlagt er að sprauta 1 ml af lofti í hettuglasið til þess að hægt sé að draga nauðsynlegt magn af lyfinu upp.

4. Dragið skammtinn rólega upp	
	Hvolfið sprautunni og hettuglasinu og dragið rólega eins mikinn vökva og mögulegt er upp í sprautuna. Þetta getur verið meira magn vökva en skammturinn segir til um. Athugið: Dreifan á að vera einsleit, hvít eða ljósbleik.
5. Inndælingarnál fest á	
	- Flettið efri hluta nálarþakningarinnar af þá kemur neðri hlutinn með nálunum í ljós. - Haldið sprautunni uppréttri og skrífið sprautuna tryggilega á inndælingarnálina. - Festið inndælingarnálina. - Fjarlægjið umbúðirnar af nálinni.
Inndæling	
6. Inndælingarstaður undirbúinn	
 Kviðlægt í þjónvöðva  Baklægt í þjónvöðva	Inndælinguna verður að gefa í þjónvöðva. Veljið eftirfarandi svæði fyrir inndælingu: - Kviðlægt í þjónvöðva (ráðlagt) - Baklægt í þjónvöðva (efri ytri fjórðungur) Athugið: Eingöngu til notkunar í þjónvöðva. Ekki má gefa inndælinguna í bláæð.

7. Fjarlægð aukavökva	
	• Dragið hettuna af inndælingarnálinni. • Haldið sprautunni þannig að nálin vísi upp. Þrýstið á stimpilinn að 3 ml skammti til að fjarlægja aukavökva og loftbólur. Athugið: Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku. Látið húðina þorna áður en haldið er áfram.
8. Strekkið húðina	
	Notið „z-track“ inndælingaraðferð til þess að lágmarka leka lyfsins frá stungustað. • Strekkið vel á húðinni sem þekur stungustaðinn þannig að hún færist til um u.þ.b. 2,5 cm. • Haldið húðinni í þessari stöðu meðan inndælingin er gefin.
9. Inndæling gefin	
	• Stingið nálinni inn eins djúpt og hægt er eða nógu djúpt til að hún nái inn í vöðvann. • Haldið húðinni áfram strekktri – þrýstið stimplinum rólega alveg niður. • Gangið úr skugga um að sprautan sé tóm. • Dragið nálina til baka og sleppið takinu á húðinni strax.
10. Leggið mat á stungustað	



- Þrýstið á stungustaðinn með grisju.
 - Ef blæðir má setja lítinn plástur.
 - Fargið notuðum nálum, sprautu og hettuglasi í samræmi við staðbundnar reglur.
- Ekki** nudda svæðið.

Spurningar og svör

1. Ef þakkingin hefur verið geymd í kæli er óhætt að hita hettuglasið hraðar upp í stofuhita?

Þú skalt bíða í a.m.k. 15 mínútur áður en inndælingin er gefin til þess að lyfið nái stofuhita.

Best er að hettuglasið nái stofuhita á eðlilegan hátt. Þú getur þó hitað það á milli handanna til að það nái stofuhita fyrr en vertu viss um að hiti hettuglassins fari ekki yfir 30°C.

Ekki á að nota aðrar aðferðir við að hita hettuglasið.

2. Hve lengi má lyfið bíða í sprautunni?

Best er að gefa lyfið (sem hefur náð stofuhita) með inndælingu strax og það hefur verið dregið upp. Lyfið má þó vera í sprautunni í allt að 2 klst. fyrir inndælingu.

Ef lyfið er lengur en 2 klst. í sprautunni verður að farga áfylltu sprautunni og nálinni.

3. Hvers vegna verð ég að dæla lofti í hettuglasið?

Með því að dæla 1 ml af lofti í hettuglasið er auðveldara að draga skammtinn upp í sprautuna.

Ef ekkert loft er í sprautunni getur vökvinn óvart runnið til baka í hettuglasið þannig að minna lyf er í sprautunni en til stóð.

4. Hvers vegna er gjöf í kviðlægt í þjóvöðva ráðlögð?

Gjöf kviðlægt í þjóvöðva er ráðlögð vegna þess að það er fjarri helstu taugum og æðum. Gjöf baklægt í þjóvöðva er ásættanleg ef heilbrigðisstarfsmaðurinn kys það. Inndælinguna á ekki að gefa á aðra staði.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Apretude 30 mg filmuhúðaðar töflur cabotegravir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Apretude og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Apretude
3. Hvernig nota á Apretude
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Apretude
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Apretude og við hverju það er notað

Apretude inniheldur virka efnið cabotegravir. Cabotegravir er í flokki retróveirulyfja sem kallast integrasahemlar.

Apretude er notað til þess að hjálpa til við að koma í veg fyrir HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglingum sem vega minnst 35 kg og eru í aukinni hættu á sýkingu. Þetta er kallað **fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu: PrEP** (sjá kafla 2).

Lyfið á að nota samhliða öruggu kynlífi, t.d. að nota smokk.

Læknirinn getur ráðlagt þér að taka Apretude töflur áður en þú færð Apretude stungulyf í fyrsta skipti (kallað innleiðing með lyfinu til inntöku, sjá kafla 3).

Ef þú færð Apretude stungulyf en ert ekki fær um að fá inndælinguna getur læknirinn einnig ráðlagt að þú takir Apretude töflur í staðinn þangað til þú getur fengið stungulyfið aftur (sjá kafla 3).

2. Áður en byrjað er að nota Apretude

Ekki má nota Apretude:

- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg útbrot á húð, húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni.
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir cabotegraviri eða eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert **HIV jákvæður** eða þú ert ekki viss um hvort þú sért HIV jákvæður. Apretude getur aðeins hjálpað til við að draga úr hættu á að fá HIV áður en þú hefur sýkst. **Þú verður að fara í próf** til þess að vera viss um að þú sért HIV neikvæður áður en þú færð Apretude.
- ef þú **tekur eitthvert eftirtalinna lyfja**:
 - *carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital* (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir flogakast).

- rifampicin eða rifapentin (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum eins og berklum).

Þessi lyf minnka áhrif Apretude með því að draga úr magni Apretude í blóði.

➔ Ef þú heldur að þetta eigi við um þig eða ef þú ert ekki viss, **skaltu láta lækinn vita**.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ekki er víst að eingöngu notkun Apretude komi í veg fyrir HIV sýkingu.

HIV sýking smitast við kynmök með einhverjum sem er HIV jákvæður eða flyst með smituðu blóði. Enda þótt Apretude dragi úr hættu á smiti getur þú samt fengið HIV þótt þú takir lyfið.

Grípa á til annarra aðgerða til að draga enn frekar úr hættu á að fá HIV:

- **Láta prófa** fyrir öðrum sýkingum sem smitast við kynmök samkvæmt fyrirmælum læknisins. Þessar sýkingar auka líkur á HIV sýkingu.
- **Nota smokk** við munn- eða kynmök í leggöng eða endaparm.
- Ekki deila eða nota aftur nálar eða annað sem notað er til inndælingar fyrir lyf.
- Ekki deila persónulegum hlutum þar sem á þeim getur verið blóð eða líkamsvökvar (t.d. rakvélablöd eða tannbursti).

Þú skalt ræða við lækinn um aðrar nauðsynlegar varúðarráðstafanir til þess að draga frekar úr hættu á að fá HIV.

Dragðu úr hættu á að fá HIV:

Hætta er á að ónæmi fyrir þessu lyfi myndist ef þú færð HIV sýkingu. Það þýðir að lyfið kemur ekki í veg fyrir HIV sýkingu. Til þess að draga úr þessari hættu og koma í veg fyrir HIV sýkingu er mikilvægt að þú:

- **takir Apretude töflur á hverjum degi** til þess að draga úr áhættu, ekki eingöngu þegar þú heldur að þú hafir verið í hættu á að fá HIV sýkingu. Ekki sleppa skammti af Apretude eða hætta að taka það. Skammtar sem falla niður geta aukið hættu á HIV sýkingu.
- **látir prófa fyrir HIV** samkvæmt fyrirmælum læknisins. Þú verður að fara reglulega í próf til þess að ganga úr skugga um að þú sért enn HIV-1 neikvæð/ur meðan á töku Apretude stendur.
- **látir lækinn tafarlaust vita** ef þú heldur að þú gætir hafa smitast af HIV (þú gætir fengið flensulík einkenni). Hugsanlega er óskað eftir fleiri prófum til þess að ganga úr skugga um að þú sért enn HIV neikvæð/ur.

Lifrarvandamál

Láttu lækinn vita ef þú ert með lifrarvandamál. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast nánar með þér (sjá einnig „Sjaldgæfar aukaverkanir“ í kafla 4).

Unglingar

Læknirinn ræðir við þig um geðheilsu þína áður en þú færð Apretude og meðan á meðferðinni stendur. Láttu lækinn vita ef þú átt í geðrænum vanda. Það gæti þurft að fylgjast nánar með þér (sjá einnig kafla 4).

Alvarleg húðviðbrögð:

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegu húðviðbrögðunum Steven-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi í tengslum við notkun Apretude. Hætta á notkun Apretude og leita tafarlaust til læknis ef einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum koma fram.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í fylgiseðlinum („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ofnæmisviðbrögð

Apretude inniheldur cabotegravir sem er an integrasahemill. Integrasahemlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þér þarf að vera kunnugt um mikilvæg einkenni sem þarf að vera á varðbergi gagnvart meðan á notkun Apretude stendur.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í „Hugsanlegar aukaverkanir“ í kafla 4 í fylgiseðlinum.

Börn og unglingar

Ekki á að nota lyfið hjá börnum og unglingum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Apretude

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Nokkur lyf geta haft áhrif á verkun Apretude eða aukið líkur á aukaverkunum. Apretude getur einnig haft áhrif á verkun nokkurra annarra lyfja.

Ekki má taka Apretude samhliða ákveðnum lyfjum sem geta haft áhrif á hversu vel lyfið verkar (sjá „Ekki má nota Apretude“ í kafla 2). Þetta eru m.a.:

- *carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eða phenytoin* (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir flogakast).
- *rifampicin eða rifapentin* (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum eins og berklum).

Láttu lækinn vita ef þú notar:

- **Sýrubindandi lyf** (lyf við meltingartruflunum og brjóstsviða). Sýrubindandi lyf komið í veg fyrir að lyfið í Apretude töflum frásogist í líkamanum. **Þú skalt ekki taka þessi lyf 2 klst. áður en þú tekur Apretude eða í fyrsta lagi 4 klst. eftir töku þess.**

➔ **Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita** ef þú notar þessi lyf. Læknirinn ákveður hvort þörf sé á viðbótarannsóknunum.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Notkun Apretude er ekki ráðlögð á meðgöngu. Áhrif Apretude á meðgöngu eru ekki þekkt. Talaðu við lækinn ef þú gætir orðið þunguð, ef þungun er fyrirhuguð eða ef þú verður þunguð. Læknirinn íhugar ávinning fyrir þig og áhættu fyrir barnið við að hefja/halda áfram notkun Apretude.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort innihaldsefni Apretude berist í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf skaltu leita ráða hjá læknum. Læknirinn íhugar ávinning og áhættu brjóstgjafar fyrir þig og barnið.

Akstur og notkun véla

Apretude getur valdið sundli og haft aðrar aukaverkanir sem draga úr árvekni.

➔ **Þú skalt hvorki aka né nota vélar** nema vera viss um að þessi áhrif eigi ekki við hjá þér.

Apretude inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Apretude inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust

3. Hvernig nota á Apretude

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þú verður að vera með neikvætt HIV próf áður en þú tekur Apretude.

Þegar meðferð með Apretude stungulyfi er hafin getur þú og lækinn ákveðið að hefja meðferðina með cabotegravir töflum (innleiðingartímabil með lyfinu til inntöku).

Þetta gerir læknum kleift að meta hvort áframhaldandi inndæling henti þér.

Ef þú ákveður að hefja meðferðina með töflum til innleiðingar með inntöku:

- Tekur þú eina 30 mg töflu af Apretude einu sinni á dag í u.þ.b. einn mánuð.
- **Eftir einn mánuð með töflum**, átt þú að fá fyrstu inndælinguna sama dag og síðustu töfluna eða ekki síðar en 3 dögum eftir síðustu töfluna.
- Síðan færðu inndælingu á 2 mánaða fresti

Áætlun um innleiðingu með lyfinu til inntöku

Hvenær	Lyf
Mánuður 1	30 mg Apretude tafla einu sinni á dag
Mánuður 2 og mánuður 3	Apretude 600 mg stungulyf mánaðarlega
Mánuður 5 og áfram	Apretude 600 mg stungulyf á 2 mánaða fresti

Ef þú ert ekki fær um að fá Apretude inndælingu getur lækinn ráðlagt þér að taka Apretude töflur í staðinn þangað til hægt er að gefa þér stungulyfið aftur.

Hvernig á að taka töflurnar

Apretude töflur á að gleypa með smávegis af vatni. Þær má taka með mat eða án.

Þú skalt ekki taka sýrubindandi lyf (lyf við meltingartruflunum og brjóstsviða) fyrstu 2 klst. áður en þú tekur Apretude töflur eða í fyrsta lagi 4 klst. eftir töku þess, þar sem það getur komið í veg fyrir að lyfið frásogist í líkamanum og dregið úr áhrifum þess.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar Apretude töflur **skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi** og þú færð viðeigandi meðferð eftir þörfum. Ef mögulegt er skaltu sýna Apretude töfluglasið.

Ef gleymist að taka Apretude

Ef minna en 12 klst. hafa liðið frá því þú tekur Apretude venjulega skaltu taka töfluna sem gleymdist eins fljótt og hægt er. Ef meira en 12 klst. hafa liðið skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfaldan skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp og minna en 4 klst. eru frá því þú tókst Apretude, skaltu taka aðra töflu. Ef þú kastar upp og meira en 4 klst. er frá því þú tókst Apretude skaltu ekki taka aðra töflu fyrr en komið er að næsta skammti.

Ef hætt er að nota Apretude án þess að leita ráða hjá læknum

Taktu Apretude eins lengi og lækningin hefur ráðlagð. Ekki hætta að taka lyfið nema lækningin hafi ráðlagð það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð

Apretude inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahemlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Hætta á notkun Apretude og leita tafarlaust til læknis ef einhver eftirfarandi einkenna koma fram:

- Rauðleitur, skotskífulaga eða hringlaga flekkir, sem ekki eru upphleyptir, á búknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárur í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos) geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot. Þessi alvarlegu húðviðbrögð koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum).

Ef þú færð eitthvert eftirfarandi einkenna:

- húðútbrot
- hár hiti
- orkuleysi (þreyta)
- þroti stundum í andliti eða munni (ofnæmisþjúgur) sem veldur öndunarerfiðleikum
- vöðva- eða liðverkir.

➔ **Leitaðu strax til læknis.** Læknirinn getur ákveðið próf til þess að athuga lifur, nýru eða blóð og gæti hugsanlega sagt þér að hætta notkun Apretude.

Mjög algengar aukaverkanir(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- niðurgangur
- hitatilfinning
- breytingar á lifrarsarfsemi (aukning transamínasa) kemur fram í blóðprófi

Algengar aukaverkanir(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þunglyndi
- kvíði
- óeðlilegir draumar
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- sundl
- ógleði
- uppköst
- kviðverkur
- uppþemba
- útbrot
- vöðvaverkir
- orkuleysi (þreyta)
- almenn vanlíðan

Sjaldgæfar aukaverkanir(geta komið fyrir hjá allt að af hverjum 100 einstaklingum)

- sjálfsvígstílaunir
- og sjálfsvígshugsanir (einkum hjá þeim sem hafa verið þunglyndir eða með geðræn vandamál)
- ofnæmisviðbrögð
- ofsakláði
- þroti (ofnæmisbjúgur), stundum í andliti eða munni sem getur valdið öndunarerfiðleikum
- svefnhöfði
- þyngdaraukning
- lifrarskemmd (eiturverkun á lifur). Einkennin geta verið gul húð og gul augnhvíta, lystarleysi, kláði, eymsli í kvið, ljósar hægðir eða óvenjulega dökkt þvag.
- Aukið bilirúbin, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, kemur fram í blóðprófum.

Tilkynning aukaverkana

Látið **lækninn eða hjúkrunarfræðinginn** vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Apretude

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Apretude inniheldur

Virka innihaldsefnið er cabotegravir. Hver tafla inniheldur 30 mg cabotegravir.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460)

Hýprómellósi (E464)

Natríumsterkju glýkólat

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól (E1521)

Lýsing á útliti Apretude og pakkningastærðir

Apretude filmu húðaðar töflur eru hvítar sporöskjulaga með áletruninni „SV CTV“ á annarri hliðinni.

Filmuhúðuðu töflurnar eru í glösum með barnheldu loki.

Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

VIIIVHIV HEALATHCARE, 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður { MM/ÁÁÁÁ }

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.