

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Apretude 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 600 mg cabotegravir in 3 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.  
Witte tot lichtroze suspensie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Apretude is geïndiceerd in combinatie met maatregelen voor veiligere seks als profylaxe vóór blootstelling ('pre-exposure prophylaxis', PrEP) om het risico op seksueel verworven hiv-1-infectie bij volwassenen en adolescenten, die ten minste 35 kg wegen, met een hoog risico te verlagen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Apretude moet worden voorgeschreven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft in de behandeling met hiv-PrEP.

Elke injectie moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend.

Personen moeten worden getest op hiv-1 voordat zij met cabotegravir starten en bij elke volgende injectie met cabotegravir (zie rubriek 4.3). Een gecombineerde antigeen/antistof test en een hiv-RNA gebaseerde test moeten beide negatief zijn. Voorschrijvers wordt aangeraden beide testen uit te voeren, zelfs als de uitslag van de hiv-RNA gebaseerde test beschikbaar zal komen na de injectie met cabotegravir. Indien een gecombineerde teststrategie, die beide testen omvat, niet beschikbaar is, moet volgens de lokale richtlijnen worden getest.

Vóór het starten van Apretude moeten personen zorgvuldig worden geselecteerd op basis van hun instemming met het vereiste toedieningsschema en moeten zij begeleiding krijgen over het belang van het zich trouw houden aan de geplande toedieningsbezoeken, om het risico op het oplopen van een hiv-1-infectie te helpen verlagen.

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en de persoon kunnen besluiten om tabletten cabotegravir te gebruiken als een orale 'lead-in' vóór de start van de injectie met Apretude om de verdraagbaarheid te beoordelen, of kunnen direct beginnen met de injecties met Apretude (zie tabel 1 en tabel 2 voor toedieningsaanbevelingen).

### Dosering

### Orale 'lead-in'

Raadpleeg de SmPC van de orale Apretude-tablet voor informatie over de orale 'lead-in'.

### Injectie

#### *Startinjecties*

De aanbevolen initiële dosis is een enkelvoudige intramusculaire injectie van 600 mg. Bij gebruik van orale 'lead-in' moet de eerste injectie worden ingepland op de laatste dag van de orale 'lead-in' of binnen 3 dagen daarna.

Eén maand later moet een tweede intramusculaire injectie van 600 mg worden toegediend. Personen kunnen hun tweede startinjectie van 600 mg maximaal 7 dagen voor of na de geplande toedieningsdatum krijgen.

#### *Vervolginjecties – met tussenpozen van 2 maanden*

Na de tweede startinjectie is de aanbevolen dosis voor vervolginjecties bij volwassenen een enkelvoudige intramusculaire injectie van 600 mg, toegediend om de 2 maanden. Personen kunnen de injecties maximaal 7 dagen voor of na de geplande injectiedatum krijgen toegediend.

**Tabel 1 Aanbevolen schema voor intramusculaire toediening**

	<b>Startinjecties (met een tussenpoos van 1 maand)</b>	<b>Vervolginjecties (met tussenpozen van 2 maanden)</b>
<b>Geneesmiddel</b>	<b>Bij direct starten met injecties: maanden 1 en 2  <u>of</u> Na orale 'lead-in': maanden 2 en 3</b>	<b>Twee maanden na de laatste startinjectie en vervolgens elke 2 maanden</b>
Cabotegravir	600 mg	600 mg

### Gemiste doses

Personen die een gepland injectiebezoek missen, moeten opnieuw worden beoordeeld om ervoor te zorgen dat hervatting van PrEP passend blijft.

Als niet voorkomen kan worden dat een geplande injectiedatum meer dan 7 dagen wordt uitgesteld, is er sprake van een gemiste dosis. In dat geval kan gebruikgemaakt worden van tabletten cabotegravir van 30 mg, eenmaal daags ingenomen gedurende maximaal 2 maanden, om één gepland injectiebezoek te vervangen. De eerste dosis van de orale behandeling moet circa 2 maanden (+/- 7 dagen) na de laatste injectie met cabotegravir worden ingenomen. Bij een duur van orale PrEP van langer dan twee maanden wordt een andere PrEP-behandeling aanbevolen.

Toediening via injecties moet hervat worden op de dag waarop de orale toediening wordt afgerond of binnen 3 dagen daarna, zoals aanbevolen in tabel 2.

**Tabel 2 Doseringaanbevelingen voor de injectie na gemiste injecties of na gebruik van orale PrEP ter vervanging van een injectie**

<b>Gemiste doses</b>	
<b>Tijd sinds laatste injectie</b>	<b>Aanbeveling</b>

<b>Bij een gemiste tweede injectie en de tijd sinds de eerste injectie is:</b>	
≤ 2 maanden	Dien zo snel mogelijk een injectie van 600 mg toe en ga daarna verder met het schema met injecties om de 2 maanden.
> 2 maanden	Start opnieuw met een startinjectie van 600 mg, gevolgd door een tweede startinjectie van 600 mg één maand later. Volg daarna het schema met injecties om de 2 maanden.
<b>Bij een gemiste derde of latere injectie en de tijd sinds de voorgaande injectie is:</b>	
≤ 3 maanden	Dien zo snel mogelijk een injectie van 600 mg toe en ga daarna verder met het schema met injecties om de 2 maanden.
> 3 maanden	Start opnieuw met een startinjectie van 600 mg, gevolgd door een tweede startinjectie van 600 mg één maand later. Volg daarna het schema met injecties om de 2 maanden.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Voor oudere personen is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van cabotegravir bij personen van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

#### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij personen met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score A of B). Cabotegravir is niet onderzocht bij personen met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score C [zie rubriek 5.2]). Als het wordt toegediend aan een persoon met een ernstig verminderde leverfunctie, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

#### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij personen met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  die niet gedialyseerd worden [zie rubriek 5.2]). Cabotegravir is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen die nierfunctievervangende therapie krijgen. Omdat cabotegravir voor meer dan 99% gebonden is aan eiwit wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan cabotegravir verandert. Als het wordt toegediend aan een persoon die nierfunctievervangende therapie krijgt, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van cabotegravir bij kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Voor intramusculair gebruik. Injecties moeten ventrogluteaal (aanbevolen, omdat het ver verwijderd is van belangrijke zenuwen en bloedvaten) of dorsogluteaal worden toegediend.

Voorzichtigheid is geboden om onbedoelde injectie in een bloedvat te voorkomen.

Zodra de suspensie is opgetrokken in de injectiespuit, moet de injectie zo snel mogelijk worden toegediend, maar mag de suspensie gedurende maximaal 2 uur in de injectiespuit blijven zitten. Als het geneesmiddel langer dan 2 uur in de injectiespuit heeft gezeten, moeten de gevulde injectiespuit en de naald weggegooid worden.

Wanneer beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de injectie met Apretude toedienen, moeten ze rekening houden met de 'body mass index' (BMI) van de persoon om er zeker van te zijn dat de naald lang genoeg is om de bilspier te bereiken.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Personen met een onbekende of positieve hiv-1-status (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik met rifampicine, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne of fenobarbital (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Algemene preventiestrategie ter voorkoming van hiv-1-infectie

Apretude is mogelijk niet altijd effectief in het voorkomen van hiv-1-infectie (zie rubriek 5.1). Concentraties cabotegravir die geassocieerd zijn met significante antivirale activiteit ( $> 4x$  voor eiwitbinding gecorrigeerde 90% remmende concentratie [*Protein Adjusted-Inhibitory Concentration*, PA-IC90], zie rubriek 5.2) worden bereikt en behouden binnen enkele uren na het starten van de orale 'lead-in' en binnen 7 dagen na de eerste injectie (zonder orale 'lead-in'). Hoeveel tijd er precies zit tussen het starten van Apretude voor hiv-1-PrEP en de maximale bescherming tegen hiv-1-infectie is niet bekend.

Apretude moet worden gebruikt als PrEP als onderdeel van een algemene hiv-1-infectie preventiestrategie, die ook toepassing van andere maatregelen voor hiv-1-preventie omvat (bijv. kennis van de hiv-1-status, regelmatig testen op andere seksueel overdraagbare infecties, condoomgebruik).

Apretude moet alleen worden gebruikt ter verlaging van het risico op het oplopen van hiv-1 bij personen van wie bevestigd is dat zij hiv-negatief zijn (zie rubriek 4.3). De hiv-negatieve status van personen moet opnieuw bevestigd worden bij elke volgende injectie met Apretude. Een gecombineerde antigeen/antistof test en een hiv-RNA gebaseerde test moeten beide negatief zijn. Voorschrijvers wordt aangeraden beide testen uit te voeren, zelfs als de uitslag van de hiv-RNA gebaseerde test beschikbaar zal komen na de injectie met cabotegravir. Indien een gecombineerde teststrategie, die beide testen omvat, niet beschikbaar is, moet volgens de lokale richtlijnen worden getest tijdens het gebruik van Apretude.

Als er klinische symptomen overeenkomend met een acute virusinfectie aanwezig zijn en er recente ( $< 1$  maand) blootstelling aan hiv-1 wordt vermoed, moet de hiv-1-status opnieuw bevestigd worden.

#### Mogelijk risico op resistentie

Er bestaat een mogelijk risico op het ontwikkelen van resistentie tegen cabotegravir als een persoon voor of tijdens het gebruik van Apretude of na stopzetting van het gebruik van Apretude hiv-1 oploopt (zie Eigenschappen op de lange termijn van injectie met Apretude). Om dit risico te minimaliseren is het essentieel dat de hiv-1-negatieve status bevestigd wordt bij elke volgende injectie met Apretude. Een gecombineerde antigeen/antistof test en een hiv-RNA gebaseerde test moeten beide negatief zijn. Voorschrijvers wordt aangeraden beide testen uit te voeren, zelfs als de uitslag van de hiv-RNA gebaseerde test beschikbaar zal komen na de injectie met cabotegravir. Indien een gecombineerde teststrategie, die beide testen omvat, niet beschikbaar is, moet volgens de lokale richtlijnen worden getest. Personen die gediagnosticeerd worden met hiv-1 moeten onmiddellijk beginnen met antiretrovirale therapie (ART).

Apretude als monotherapie vormt geen volledig regime voor de behandeling van hiv-1 en er zijn hiv-1-resistentiemutaties verschenen bij enkele personen met een niet-aangetoonde hiv-1-infectie die enkel Apretude gebruikten.

#### Belang van therapietrouw

Personen moeten periodiek begeleid worden om zich strikt te houden aan het aanbevolen orale ‘lead-in’ en injectiedoseringsschema om het risico op hiv-1-infectie en mogelijke resistentieontwikkeling te verlagen.

#### Eigenschappen op de lange termijn van injectie met Apretude

Restconcentraties cabotegravir kunnen langdurig in de systemische circulatie van personen blijven (tot 12 maanden of langer). Daarom moet rekening gehouden worden met deze eigenschappen van verlengde afgifte van de Apretude-injectie wanneer het geneesmiddel wordt stopgezet. Er moeten alternatieve niet-langwerkende vormen van PrEP worden gebruikt zolang of op enig moment er een risico op het oplopen van hiv aanwezig is in de maanden na stopzetting van het gebruik van Apretude (zie rubriek 5.2).

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de voordelen en risico's van het gebruik van Apretude bespreken met personen die zwanger kunnen raken of zwanger zijn (zie rubriek 4.6).

#### Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld in verband met integraseremmers, waaronder cabotegravir. Deze reacties werden gekenmerkt door rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder leverletsel. Apretude en andere vermoede geneesmiddelen dienen direct stopgezet te worden als klachten of verschijnselen van overgevoeligheid zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige rash of rash in combinatie met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, mondiaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, hepatitis, eosinofilie of angio-oedeem). De klinische status, waaronder leveraminotransferasen, moet gecontroleerd worden en passende behandeling moet worden gestart (zie rubrieken 4.2, Eigenschappen op de lange termijn van injectie met Apretude, en 4.8).

#### Hepatotoxiciteit

Hepatotoxiciteit is gemeld bij een beperkt aantal personen met of zonder bekende al bestaande hepatische ziekte die cabotegravir kregen (zie rubriek 4.8). Toediening van cabotegravir als orale ‘lead-in’ werd in klinische onderzoeken gebruikt om te helpen bij het identificeren van personen die mogelijk risico lopen op hepatotoxiciteit.

Controles op basis van klinische beoordeling en laboratoriumonderzoek worden aanbevolen en als hepatotoxiciteit bevestigd wordt, moet het gebruik van Apretude worden stopgezet en moet de betreffende persoon de klinisch geïndiceerde zorg krijgen (zie Eigenschappen op de lange termijn van injectie met Apretude).

#### Adolescenten

Zelfmoordgedachte en zelfmoordpoging zijn gemeld bij gebruik van cabotegravir, vooral bij personen met een reeds bestaande psychiatrische aandoening (zie rubriek 4.8). Hoewel klinische onderzoeken bij adolescenten geen hogere incidentie van psychiatrische aandoeningen lieten zien ten opzichte van volwassen proefpersonen, moeten adolescenten, gezien de kwetsbaarheid van de adolescente populatie, begeleiding krijgen voorafgaand aan het voorschrijven en periodiek tijdens het gebruik van Apretude en de klinisch geïndiceerde zorg krijgen.

#### Interacties met geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van injectie met Apretude samen met geneesmiddelen die de blootstelling eraan kunnen verlagen (zie rubriek 4.5).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van cabotegravir

Cabotegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1 en in mindere mate via UGT1A9. Het wordt verwacht dat geneesmiddelen die krachtige inductoren van UGT1A1 of UGT1A9 zijn de plasmaconcentraties van cabotegravir verlagen, wat leidt tot een gebrek aan werkzaamheid (zie rubriek 4.3 en tabel 3 hieronder). Bij slechte metabolisierders van UGT1A1, die een maximale klinische UGT1A1-remming laten zien, was sprake van een tot 1,5-voudige toename van de gemiddelde AUC,  $C_{max}$  en  $C_{tau}$  van oraal cabotegravir. Er worden geen dosisaanpassingen voor Apretude aanbevolen bij aanwezigheid van UGT1A1-remmers.

Cabotegravir is een substraat van de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en *breast cancer resistance protein* (BCRP). Vanwege de hoge permeabiliteit van cabotegravir wordt echter geen verandering in absorptie verwacht wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met P-gp- of BCRP-remmers.

#### Effect van cabotegravir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

*In vivo* had cabotegravir geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de cytochroom P450 (CYP) 3A4-activiteit. Cabotegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

*In vitro* remde cabotegravir de organische aniontransporteiwitten (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) en OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ). Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die OAT1/3-substraten met een nauwe therapeutische breedte zijn (bijv. methotrexaat).

Op grond van het *in vitro* en klinische geneesmiddelinteractieprofiel wordt niet verwacht dat cabotegravir de concentraties verandert van andere antiretrovirale geneesmiddelen, waaronder proteaseremmers, nucleoside-reverse-transcriptaseremmers, non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmers, integraseremmers, influxremmers en ibalizumab.

Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met de injectie met cabotegravir. De gegevens over geneesmiddelinteracties in tabel 3 zijn afkomstig uit onderzoeken met oraal cabotegravir (verhoging wordt aangegeven als “↑”, verlaging als “↓”, geen verandering als “↔”, oppervlakte onder de concentratie-versus-tijd-curve als “AUC”, waargenomen maximale concentratie als “ $C_{max}$ ”, concentratie aan het eind van het doseringsinterval als “ $C_{\tau}$ ”).

**Tabel 3 Geneesmiddelinteracties**

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv-1</i>		
Non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% $C_{max}$ ↑ 4% $C_{\tau}$ ↔ 0%	Etravirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van Apretude nodig wanneer gestart wordt met injecties na gebruik van etravirine.
Non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% $C_{max}$ ↑ 5% $C_{\tau}$ ↑ 14%  Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1%	Rilpivirine en cabotegravir veranderden elkaars plasmaconcentratie niet significant. Er is geen dosisaanpassing van Apretude of rilpivirine nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend.

	$C_{max}$ ↓ 4% $C_t$ ↓ 8%	
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenytoïne Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabole inductoren kunnen de plasmaconcentratie van cabotegravir significant verlagen. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Rifampicine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% $C_{max}$ ↓ 6%	Rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van cabotegravir significant. Dit leidt waarschijnlijk tot verlies van therapeutisch effect. Doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening van Apretude en rifampicine zijn niet vastgesteld en gelijktijdige toediening van Apretude met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine kan de plasmaconcentratie van cabotegravir significant verlagen. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% $C_{max}$ ↓ 17% $C_t$ ↓ 26%	Als het gebruik van rifabutine gestart wordt vóór of gelijktijdig met de eerste startinjectie met cabotegravir, is het aanbevolen toedieningsschema voor cabotegravir tijdens het gebruik van rifabutine als volgt: één eerste startinjectie van 600 mg, 2 weken later een tweede startinjectie van 600 mg, en daarna maandelijks een injectie van 600 mg.  Als het gebruik van rifabutine gestart wordt ten tijde van of na de tweede startinjectie, is het aanbevolen toedieningsschema voor cabotegravir tijdens het gebruik van rifabutine als volgt: maandelijks een injectie van 600 mg.  Na stopzetting van het gebruik van rifabutine is het aanbevolen toedieningsschema voor cabotegravir als volgt: elke 2 maanden een injectie van 600 mg.
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% $C_{max}$ ↓ 8% $C_t$ ↔ 0%  LNG ↔ AUC ↑ 12% $C_{max}$ ↑ 5% $C_t$ ↑ 7%	Cabotegravir veranderde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol en levonorgestrel niet significant in klinisch relevante mate. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Apretude.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.



## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten informatie krijgen over de eigenschappen van de injectie met verlengde afgifte van cabotegravir. Als een vrouw een zwangerschap aan het plannen is, moeten de voordelen en risico's van starten/doorgaan met PrEP met Apretude besproken worden (zie rubriek 4.4).

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cabotegravir bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend welk effect cabotegravir heeft op zwangerschap.

Cabotegravir was niet teratogeen wanneer het werd bestudeerd bij drachtige ratten en konijnen, maar blootstellingen hoger dan de therapeutische dosis toonden reproductietoxiciteit bij dieren (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend wat de relevantie hiervan is voor zwangerschap bij de mens.

De injectie met Apretude wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Cabotegravir is aangetoond in de systemische circulatie tot 12 maanden of langer na een injectie. Daarom moet de mogelijke blootstelling voor de foetus tijdens de zwangerschap worden overwogen (zie rubriek 4.4).

### Borstvoeding

Op grond van gegevens bij dieren wordt verwacht dat cabotegravir wordt uitgescheiden in de moedermelk, hoewel dit niet is bevestigd bij mensen. Cabotegravir kan na de laatste injectie met Apretude tot 12 maanden of langer aanwezig zijn in de moedermelk.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen alleen borstvoeding geven als het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de zuigeling.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van cabotegravir op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van cabotegravir op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Personen moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid, somnolentie en vermoeidheid zijn gemeld tijdens behandeling met de injectie met Apretude. Er moet rekening gehouden worden met de klinische toestand van de persoon en het bijwerkingenprofiel van de injectie met Apretude wanneer de rijvaardigheid van de persoon of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij HPTN 083 waren: injectieplaatsreacties (82%), hoofdpijn (17%) en diarree (14%).

De vaakst gemelde bijwerkingen bij HPTN 084 waren: injectieplaatsreacties (38%), hoofdpijn (23%) en transaminase verhoogd (19%).

## Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen van cabotegravir zijn vastgesteld op basis van gegevens uit de klinische fase III-onderzoeken HPTN 083 en HPTN 084, en postmarketinggegevens. Bij HPTN 083 was de mediane duur van geblindeerd gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek 65 weken en 2 dagen (1 dag tot 156 weken en 1 dag) met een totale blootstelling aan cabotegravir van 3.270 persoonsjaren. Bij HPTN 084 was de mediane duur van geblindeerd gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek 64 weken en 1 dag (1 dag tot 153 weken en 1 dag) met een totale blootstelling aan cabotegravir van 1.920 persoonsjaren.

De bijwerkingen waarvan het ten minste mogelijk wordt geacht dat ze verband houden met cabotegravir bij volwassenen en adolescenten staan vermeld in tabel 4 per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 4 Samenvattende tabel van bijwerkingen<sup>1</sup>**

<b>Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie categorie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid* <sup>6</sup>
Psychische stoornissen	Vaak	Abnormale dromen Insomnia Depressie Angst
	Soms	Zelfmoordpoging <sup>6</sup> ; zelfmoordgedachte <sup>6</sup> (vooral bij personen met een reeds bestaande voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Somnolentie Vasovagale reacties (als respons op injecties)
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Vaak	Misselijkheid Buikpijn <sup>2</sup> Flatulentie Braken
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash <sup>3</sup>
	Soms	Urticaria* <sup>6</sup> Angio-oedeem* <sup>6</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie <sup>5</sup> Injectieplaatsreacties <sup>4</sup> (pijn en gevoeligheid, nodule, induratie)

	Vaak	Injectieplaatsreactie <sup>4</sup> (zwellings, blauwe plek, erytheem, warmte, pruritus, anesthesie) Vermoeidheid Malaise
	Soms	Injectieplaatsreacties <sup>4</sup> (hematoom, verkleuring, abces)
Onderzoeken	Zeer vaak	Transaminase verhoogd
	Soms	Gewicht verhoogd Bloed bilirubine verhoogd

<sup>1</sup> De frequentie van vastgestelde bijwerkingen is gebaseerd op alle keren dat de bijwerkingen gemeld zijn en is niet beperkt tot de bijwerkingen waarvan de onderzoeker het ten minste mogelijk acht dat ze verband houden met de behandeling.

<sup>2</sup> Buikpijn omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: bovenbuikpijn en buikpijn.

<sup>3</sup> Rash omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: rash, rash erythemateus, rash vlekkelig, rash maculo-papulair, rash morbilliform, rash papulair, rash pruritus.

<sup>4</sup> In de tabel opgenomen injectieplaatsreacties werden bij 2 of meer deelnemers gezien.

<sup>5</sup> Pyrexie omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: pyrexie en het heet hebben. De meerderheid van de pyrexiebijwerkingen werden binnen 1 week na injectie gemeld.

<sup>6</sup> Deze bijwerking werd vastgesteld op basis van meldingen in het kader van postmarketingsurveillance. De frequentie categorie is gebaseerd op de personen die bij gerandomiseerd klinisch onderzoek zijn blootgesteld aan cabotegravir.

\* Zie rubriek 4.4.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Lokale injectieplaatsreacties (injection site reactions, ISR's)*

Bij HPTN 083 stopte 2% van de deelnemers met cabotegravir als gevolg van ISR's. Er vonden 20.286 injecties plaats en daarbij werden 8.900 ISR's gemeld. In totaal kregen 2.117 deelnemers ten minste één injectie. Bij de 1.740 (82%) deelnemers die ten minste één ISR kregen, was de maximale intensiteit van de gemelde ISR's licht (graad 1, 34% van de deelnemers), matig (graad 2, 46% van de deelnemers) of ernstig (graad 3, 3% van de deelnemers). De mediane duur van ISR-bijwerkingen was over het algemeen 4 dagen. Zowel het aandeel deelnemers dat bij elk bezoek ISR's meldde als de intensiteit van de ISR's nam in de loop van de tijd af.

Bij HPTN 084 stopte geen van de deelnemers met cabotegravir als gevolg van ISR's. Er vonden 13.068 injecties plaats en daarbij werden 1.171 ISR's gemeld. In totaal kregen 1.519 deelnemers ten minste één injectie. Bij de 578 (38%) deelnemers die ten minste één ISR kregen, was de maximale intensiteit van de gemelde ISR's licht (graad 1, 25% van de deelnemers), matig (graad 2, 13% van de deelnemers) of ernstig (graad 3, < 1% van de deelnemers). De mediane duur van ISR-bijwerkingen was over het algemeen 8 dagen. Zowel het aandeel deelnemers dat bij elk bezoek ISR's meldde als de intensiteit van de ISR's nam over het algemeen in de loop van de tijd af.

##### *Gewicht verhoogd*

Op de meetmomenten in week 41 en week 97 van HPTN 083 vertoonden deelnemers die cabotegravir kregen een mediane gewichtstoename ten opzichte van baseline van respectievelijk 1,2 kg (interkwartielafstand [*interquartile range*, IQR]: -1,0, 3,5; n = 1.623) en 2,1 kg (IQR: -0,9, 5,9; n = 601). Deelnemers in de tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)/emtricitabine (FTC) groep hadden een mediane gewichtstoename ten opzichte van baseline van respectievelijk 0,0 kg (IQR: -2,1, 2,4; n = 1.611) en 1,0 kg (IQR: -1,9, 4,0; n = 598).

Op de meetmomenten in week 41 en week 97 van HPTN 084 vertoonden deelnemers die cabotegravir kregen een mediane gewichtstoename ten opzichte van baseline van respectievelijk 2,0 kg (IQR: 0,0, 5,0; n = 1.151) en 4,0 kg (IQR: 0,0, 8,0; n = 216). Deelnemers in de tenofoviridisoproxilfumaraat

(TDF)/emtricitabine (FTC) groep hadden een mediane gewichtstoename ten opzichte van baseline van respectievelijk 1,0 kg (IQR: -1,0, 4,0; n = 1.131) en 3,0 kg (IQR: -1,0, 6,0; n = 218).

#### *Veranderingen in chemische laboratoriumwaarden*

Bij zowel HPTN 083 als HPTN 084 was het aandeel deelnemers waarbij verhoogde levertransaminasen (ALAT/ASAT) werden gezien voor de cabotegravir- en de TDF/FTC-groep vergelijkbaar en was bij de maximale post-baselineverhoging in de meeste gevallen sprake van graad 1 of graad 2. Bij HPTN 083 was het aantal deelnemers met een maximale post-baseline-ALAT-waarde overeenkomend met graad 3 of 4, 40 (2%) voor de cabotegravir-groep en 44 (2%) voor de TDF/FTC-groep. Het aantal deelnemers met een maximale post-baseline-ASAT-waarde overeenkomend met graad 3 of 4 was 68 (3%) voor de cabotegravir-groep en 79 (3%) voor de TDF/FTC-groep. Bij HPTN 084 was het aantal deelnemers met een maximale post-baseline-ALAT-waarde overeenkomend met graad 3 of 4, 12 (< 1%) voor de cabotegravir-groep en 18 (1%) voor de TDF/FTC-groep. Het aantal deelnemers met een maximale post-baseline-ASAT-waarde overeenkomend met graad 3 of 4 was 15 (< 1%) voor de cabotegravir-groep en 14 (< 1%) voor de TDF/FTC-groep. In zowel de cabotegravir- als de TDF/FTC-groep waren er enkele deelnemers die als gevolg van een bijwerking in de vorm van een verhoogde ASAT- of ALAT-waarde met hun geneesmiddel voor onderzoek stopten. Bij HPTN 083 stopten in de cabotegravir-groep en de TDF/FTC-groep respectievelijk 29 (1%) en 31 (1%) deelnemers als gevolg van een verhoogde ALAT-waarde, en respectievelijk 7 (< 1%) en 8 (< 1%) deelnemers als gevolg van een verhoogde ASAT-waarde. Bij HPTN 084 stopten in de cabotegravir-groep en de TDF/FTC-groep respectievelijk 12 (< 1%) en 15 (< 1%) deelnemers als gevolg van een verhoogde ALAT-waarde en stopte in beide groepen geen van de deelnemers als gevolg van een verhoogde ASAT-waarde.

#### Adolescenten

Op basis van gegevens uit twee open-label multicenter klinische onderzoeken onder 64 niet met hiv geïnfecteerde hoog-risico adolescenten (die jonger dan 18 jaar waren en  $\geq 35$  kg wogen ten tijde van hun inschrijving) die cabotegravir kregen, werden er ten opzichte van het veiligheidsprofiel dat was vastgesteld op basis van volwassenen die bij de onderzoeken HPTN 083 en HPTN 084 cabotegravir hadden gekregen voor hiv-1-PrEP, geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij adolescenten.

Op basis van gegevens uit de week 16-analyse van het MOCHA-onderzoek, uitgevoerd onder 23 met hiv geïnfecteerde adolescenten (die 12 jaar of ouder waren en  $\geq 35$  kg wogen) die achtergrondbehandeling met antiretrovirale combinatietherapie kregen, werden er ten opzichte van het veiligheidsprofiel dat was vastgesteld op basis van het gebruik van cabotegravir bij volwassenen, bij adolescenten geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij toevoeging van oraal cabotegravir gevolgd door via injectie toegediend cabotegravir (n = 8) (zie rubriek 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Apretude. Als overdosering plaatsvindt, moet de persoon indien nodig ondersteunend worden behandeld met passende controle.

Het is bekend dat cabotegravir zich in hoge mate bindt aan plasma-eiwitten; het is daarom niet waarschijnlijk dat dialyse nuttig is bij het verwijderen van het geneesmiddel uit het lichaam. Bij de behandeling van een overdosering met de injectie met Apretude moet rekening gehouden worden met de langdurige blootstelling aan het geneesmiddel na een injectie (zie rubriek 4.4).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, integraseremmer, ATC-code: J05AJ04.

#### Werkingsmechanisme

Cabotegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en zo de overdracht te blokkeren van de retrovirale DNA-streng bij integratie in het DNA (desoxyribonucleïnezuur). Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Antivirale activiteit in celkweek*

Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit tegen laboratoriumstammen wildtype-hiv-1 met gemiddelde concentratie cabotegravir die nodig is om de virusreproductie te verlagen met 50 procent ( $EC_{50}$ )-waarden van 0,22 nM in mononucleaire cellen uit perifere bloed (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC's), 0,74 nM in 293T-cellen en 0,57 nM in MT-4-cellen. Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit in celkweeken in een panel van 24 klinische hiv-1-isolaten (drie in elke groep M-clades A, B, C, D, E, F en G en 3 in groep O) met  $EC_{50}$ -waarden die variëren van 0,02 nM tot 1,06 nM voor hiv-1. De  $EC_{50}$ -waarden van cabotegravir tegen drie klinische hiv-2-isolaten varieerden van 0,10 nM tot 0,14 nM.

##### *Antivirale activiteit in combinatie met andere geneesmiddelen*

Geen geneesmiddelen met een inherente anti-hiv-activiteit waren antagonistisch voor de antiretrovirale activiteit van cabotegravir (er werden beoordelingen *in vitro* uitgevoerd in combinatie met rilpivirine, lamivudine, tenofovir en emtricitabine).

##### *In-vitro-resistentie*

Isolatie uit wildtype-hiv-1 en activiteit tegen resistente stammen: virussen met een > 10-voudige toename in de  $EC_{50}$  van cabotegravir werden niet gezien tijdens de 112-daagse passage van stam IIIB. De volgende integrase (IN) mutaties verschenen na het passeren van wildtype-hiv-1 (met T124A-polymorfisme) bij aanwezigheid van cabotegravir: Q146L ('fold-change' bereik 1,3 – 4,6), S153Y ('fold-change' bereik 2,8 – 8,4) en I162M ('fold-change' 2,8). Zoals hierboven aangegeven bestaat de detectie van T124A uit de selectie van een vooraf bestaande minderheidsvariant die geen differentieële gevoeligheid heeft voor cabotegravir. Er werden geen aminozuursubstituties geselecteerd in de integraseregio bij het passeren van wildtype-hiv-1 NL-432 bij aanwezigheid van 6,4 nM cabotegravir tot en met dag 56.

Onder de meervoudige mutanten werd de hoogste 'fold-change' gezien bij mutanten met Q148K of Q148R. E138K/Q148H leidde tot een 0,92-voudige verlaging in gevoeligheid voor cabotegravir, maar E138K/Q148R tot een 12-voudige en E138K/Q148K tot een 81-voudige verlaging in gevoeligheid voor cabotegravir. G140C/Q148R en G140S/Q148R leidden respectievelijk tot een 22- en 12-voudige verlaging in gevoeligheid voor cabotegravir. Hoewel N155H de gevoeligheid voor cabotegravir niet veranderde, leidde N155H/Q148R tot een 61-voudige verlaging in gevoeligheid voor cabotegravir. Andere meervoudige mutanten die leidden tot een 'fold-change' tussen 5 en 10, zijn: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) en E92Q/N155H (FC=5,3).

##### *In-vivo-resistentie*

##### *HPTN 083*

Volgens de primaire analyse van het onderzoek HPTN 083 waren er in de cabotegravirgroep 13 incidente infecties en in de groep met tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)/emtricitabine (FTC) 39 incidente infecties. In de cabotegravirgroep traden 5 van de incidente infecties op tijdens gebruik

van injecties cabotegravir PrEP, waarvan vier van de betreffende deelnemers tijdig hun injecties kregen, en 1 deelnemer één injectie afwijkend van het toedieningsschema kreeg. Vijf incidentie infecties traden  $\geq 6$  maanden na de laatste dosis cabotegravir PrEP op. Drie incidentie infecties traden op tijdens de orale 'lead-in' periode.

Bij het eerste bezoek waarbij de hiv-virale belasting  $> 500$  kopieën/ml was, werd geprobeerd het hiv-genotype en -fenotype te bepalen. Van de 13 incidentie infecties in de cabotegravirgroep bleek bij 4 deelnemers sprake te zijn van integrase strengoverdrachtsremmer (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) resistentiemutatie. In de TDF/FTC-groep was bij 4 deelnemers sprake van nucleoside-reverse-transcriptaseremmer (NRTI) resistentie (3 van hen waren resistent tegen meerdere klassen). Bij 3 van deze deelnemers was sprake van M184V/I en bij één deelnemer van K65R.

Geen van de 5 deelnemers uit de cabotegravirgroep die geïnfecteerd waren na langdurige onderbreking van de cabotegravirtoediening had INSTI-resistentiemutaties. Voor één van deze 5 deelnemers, met slechts 770 kopieën/ml hiv-1-RNA, konden het genotype en het fenotype niet worden bepaald. Voor één van de overige 4 deelnemers kon het integrasefenotype niet worden bepaald. De overige 3 deelnemers bleven gevoelig voor alle INSTI's.

Drie deelnemers raakten geïnfecteerd tijdens de orale 'lead-in' periode, voordat ze injecties met cabotegravir kregen. Eén deelnemer met een niet-meetbare plasmaconcentratie cabotegravir had geen INSTI-resistentiemutaties en was gevoelig voor alle INSTI's. Twee deelnemers met aantoonbare plasmaconcentraties cabotegravir hadden INSTI-resistentiemutaties. De eerste deelnemer had de INSTI-resistentiemutaties E138E/K, G140G/S, Q148R en E157Q. Het integrasefenotype kon niet worden bepaald. De tweede deelnemer had de INSTI-resistentiemutaties E138A en Q148R. Dit virus was resistent tegen cabotegravir ('fold-change' = 5,92), maar gevoelig voor dolutegravir ('fold-change' = 1,69).

Vijf deelnemers liepen hiv-1 op ondanks het gebruik van injecties met cabotegravir; 4 van deze deelnemers hadden tijdig hun injecties gekregen en één deelnemer had één injectie gekregen waarbij was afgeweken van het toedieningsschema. Bij 2 deelnemers was de virale belasting te laag om te analyseren. De derde deelnemer had bij het eerste bezoek in viremische toestand (week 17) geen INSTI-resistentiemutaties, maar had 112 en 117 dagen later R263K. Hoewel 112 dagen later het fenotype niet bepaald kon worden, liet het dag 117-fenotype zien dat dit virus gevoelig was voor zowel cabotegravir ('fold-change' = 2,32) als dolutegravir ('fold-change' = 2,29). De vierde deelnemer had de INSTI-resistentiemutaties G140A en Q148R. Uit het fenotype bleek resistentie tegen cabotegravir ('fold-change' = 13), maar gevoeligheid voor dolutegravir ('fold-change' = 2,09). De vijfde deelnemer had geen INSTI-resistentiemutaties.

Naast de 13 incidentie infecties was er ook nog 1 deelnemer die op het moment van inschrijven geïnfecteerd was met hiv-1 en toen geen INSTI-resistentiemutaties had, maar bij wie 60 dagen later de INSTI-resistentiemutaties E138K en Q148K werden aangetoond. Het fenotype kon niet worden bepaald.

Na de primaire analyse vond er uitgebreider retrospectief virologisch onderzoek plaats om beter in kaart te brengen wanneer de hiv-infecties waren opgetreden. Als gevolg werd voor één van de 13 incidentie infecties bij een deelnemer die tijdig injecties met cabotegravir had gekregen, vastgesteld dat het een prevalentie infectie betrof.

### *HPTN 084*

Volgens de primaire analyse van het onderzoek HPTN 084 waren er in de cabotegravirgroep 4 incidente infecties en in de TDF/FTC-groep 36 incidente infecties.

Twee van de incidente infecties in de cabotegravirgroep traden op tijdens de toediening van de injecties; bij één van deze deelnemers waren 3 injecties met cabotegravir vertraagd toegediend en beide deelnemers waren niet therapietrouw aan oraal cabotegravir.

Twee incidente infecties traden op na de laatste dosis oraal cabotegravir; beide deelnemers waren niet therapietrouw aan oraal cabotegravir. Het eerste bezoek in hiv-positieve toestand vond voor de ene deelnemer ongeveer 11 weken na het moment van inschrijven plaats en voor de andere deelnemer 57 weken na het moment van inschrijven.

Bij het eerste bezoek waarbij de hiv virale belasting > 500 kopieën/ml was (het eerste bezoek in viremische toestand), werd geprobeerd het hiv-genotype te bepalen. Voor 3 van de 4 deelnemers met een incidente infectie uit de cabotegravirgroep waren resultaten van de hiv-genotypering beschikbaar. Er werden geen belangrijke INSTI-resistentiemutaties aangetoond.

Voor 33 van de 36 deelnemers met een incidente infectie uit de TDF/FTC-groep waren resultaten van de hiv-genotypering beschikbaar. Eén deelnemer had een belangrijke NRTI-mutatie (M184V); deze deelnemer had ook een non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) resistentiemutatie K103N. Negen andere deelnemers hadden NNRTI-resistentie (7 hadden K103N, als enige mutatie of samen met E138A of P225H; 1 had K101E als enige mutatie; 1 had E138K als enige mutatie).

Na de primaire analyse vond er uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek plaats om beter in kaart te brengen wanneer de hiv-1-infecties waren opgetreden. Als gevolg werd voor 1 van de 4 incidente hiv-1-infecties onder deelnemers die cabotegravir kregen, vastgesteld dat het een prevalentie infectie betrof.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van cabotegravir voor PrEP is beoordeeld tijdens twee gerandomiseerde (in een verhouding van 1:1), dubbelblinde, gecontroleerde multicenteronderzoeken met twee behandelarmen. De werkzaamheid van cabotegravir werd vergeleken met die van dagelijks oraal gebruik van tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF)/emtricitabine (FTC).

Deelnemers die gerandomiseerd werden om cabotegravir te gebruiken, begonnen met een orale 'lead-in'-dosering bestaande uit dagelijkse inname van één tablet cabotegravir van 30 mg en een placebo gedurende maximaal 5 weken, gevolgd door gebruik van intramusculaire (IM) injecties met cabotegravir (als enkelvoudige injectie van 600 mg, toegediend in maand 1, 2 en vervolgens elke 2 maanden) en dagelijks een tablet placebo. Deelnemers die gerandomiseerd werden om TDF/FTC te gebruiken, begonnen met oraal gebruik van TDF 300 mg/FTC 200 mg en placebo gedurende maximaal 5 weken, gevolgd door dagelijks oraal gebruik van TDF 300 mg/FTC 200 mg en gebruik van IM-injecties met placebo (3 ml van een 20% injecteerbare lipidenemulsie, toegediend in maand 1, 2 en vervolgens elke 2 maanden).

### *HPTN 083*

HPTN 083 was een non-inferioriteitsonderzoek waarbij 4.566 cisgender mannen en transgender vrouwen die seks hebben met mannen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om cabotegravir (n = 2.281) of TDF/FTC (n = 2.285) als geblindeerd geneesmiddel voor onderzoek te gebruiken tot week 153 van het onderzoek.

Op baseline was de mediane leeftijd van de deelnemers 26 jaar, was 12% transgender vrouw, was 72% niet blank, was 67% < 30 jaar, en was < 1% ouder dan 60 jaar.

Het primaire eindpunt was de frequentie van incidente hiv-infecties onder deelnemers gerandomiseerd naar oraal cabotegravir en cabotegravir-injecties ten opzichte van oraal TDF/FTC (gecorrigeerd voor

voortijdig stoppen). De primaire analyse toonde aan dat cabotegravir superieur was ten opzichte van TDF/FTC met een 66% lager risico op het oplopen van een incidente hiv-infectie, hazardratio (95% BI) 0,34 (0,18; 0,62); bij nader onderzoek bleek dat één van de infecties bij het gebruik van cabotegravir een prevalentie infectie was met als gevolg dat het risico op een incidente infectie uiteindelijk 69% lager bleek te zijn dan bij gebruik van TDF/FTC (zie tabel 5).

**Tabel 5 Primaire werkzaamheidseindpunt: vergelijking van de frequentie van incidente hiv-Infecties tijdens de gerandomiseerde fase bij HPTN 083 (mITT, uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek)**

	<b>Cabotegravir (N = 2.278)</b>	<b>TDF/FTC (N = 2.281)</b>	<b>P-waarde voor superioriteit</b>
Persoonsjaren	3.211	3.193	
Incidente hiv-1- infecties (incidentie per 100 persoonsjaren)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Hazardratio (95% BI)	0,31 (0,16; 0,58)		P = 0,0003

<sup>1</sup> Na de primaire analyse vond er uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek plaats om beter in kaart te brengen wanneer de hiv-infecties waren opgetreden. Als gevolg werd voor één van de 13 incidente infecties bij cabotegravirgebruik vastgesteld dat het een prevalentie infectie was. De oorspronkelijke hazardratio (95% BI) uit de primaire analyse was 0,34 (0,18; 0,62).

Bevindingen uit alle subgroepanalyses waren in lijn met het algeheel beschermend effect, met een lagere frequentie van incidente hiv-infecties waargenomen onder gerandomiseerde deelnemers in de cabotegravir-groep ten opzichte van de gerandomiseerde deelnemers in de TDF/FTC-groep (zie tabel 6).

**Tabel 6 Frequentie van incidente hiv-1-infecties per subgroep bij HPTN 083 (mITT, uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek)**

<b>Subgroep</b>	<b>Cabotegravir incidentie per 100 persoonsja ren</b>	<b>Cabotegra vir persoonsja ren</b>	<b>TDF/FTC incidentie per 100 persoonsja ren</b>	<b>TDF/FT C persoonsj aren</b>	<b>HR (95% BI)</b>
<b>Leeftijd</b>					
< 30 jaar	0,47	2.110	1,66	1.987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 jaar	0,18	1.101	0,50	1.206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Geslacht</b>					
MSM	0,35	2.836	1,14	2.803	0,32 (0,16; 0,64)
TGV	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Ras (VS)</b>					
Zwart	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Niet zwart	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Regio</b>					
VS	0,26	1.528	1,33	1.504	0,21 (0,07; 0,60)
Latijns- Amerika	0,49	1.020	1,09	1.011	0,47 (0,17; 1,35)
Azië	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cisgender mannen die seks hebben met mannen  
TGV = transgender vrouwen die seks hebben met mannen



HPTN 084 was een superioriteitsonderzoek waarbij 3.224 cisgender vrouwen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om cabotegravir (n = 1.614) of TDF/FTC (n = 1.610) als geblindeerd geneesmiddel voor onderzoek te gebruiken tot week 153 van het onderzoek.

Op baseline was de mediane leeftijd van de deelnemers 25 jaar, > 99% niet blank, > 99% cisgender vrouw en 49% < 25 jaar, met een maximale leeftijd van 45 jaar.

Het primaire eindpunt was de frequentie van incidente hiv-infecties onder deelnemers gerandomiseerd naar oraal cabotegravir en cabotegravir-injecties ten opzichte van oraal TDF/FTC (gecorrigeerd voor voortijdig stoppen). De primaire analyse toonde aan dat cabotegravir superieur was ( $p < 0,0001$ ) ten opzichte van TDF/FTC met een 88% lager risico op het oplopen van een incidente hiv-1-infectie, hazardratio (95% BI) 0,12 (0,05; 0,31); bij nader onderzoek bleek dat één van de infecties bij het gebruik van cabotegravir een prevalentie infectie was, met als gevolg dat het risico op een incidente hiv-1-infectie uiteindelijk 90% lager bleek te zijn dan bij gebruik van TDF/FTC (zie tabel 7).

**Tabel 7 Primaire werkzaamheidseindpunt bij HPTN 084: vergelijking van de frequentie van incidente hiv-infecties tijdens de gerandomiseerde fase (mITT, uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek)**

	<b>Cabotegravir (N = 1.613)</b>	<b>TDF/FTC (N = 1.610)</b>	<b>P-waarde voor superioriteit</b>
<u>Persoonsjaren</u>	1.960	1.946	
Incidente hiv-1-infecties (incidentie per 100 persoonsjaren)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Hazardratio (95% BI)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

<sup>1</sup> Na de primaire analyse vond er uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek plaats om beter in kaart te brengen wanneer de hiv-1-infecties waren opgetreden. Als gevolg hiervan werd voor één van de 4 incidente hiv-1-infecties onder deelnemers die cabotegravir kregen, vastgesteld dat het een prevalentie infectie was. De oorspronkelijke, voor vroegtijdig stoppen gecorrigeerde, hazardratio (95% BI) uit de primaire analyse was 0,12 (0,05; 0,31).

Bevindingen uit vooraf geplande subgroep analyses waren in lijn met het algeheel beschermend effect, met een lagere frequentie van incidente hiv-infecties waargenomen onder gerandomiseerde deelnemers in de cabotegravirgroep ten opzichte van de gerandomiseerde deelnemers in de TDF/FTC-groep (zie tabel 8).

**Tabel 8 Frequentie van incidente hiv-1-infecties per subgroep bij HPTN 084 (mITT, uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek)**

<b>Subgroep</b>	<b>Cabotegravir incidentie per 100 persoonsja ren</b>	<b>Cabotegra vir persoonsja ren</b>	<b>TDF/FTC incidentie per 100 persoonsja ren</b>	<b>TDF/FT C persoonsj aren</b>	<b>HR (95% BI)</b>
<b>Leeftijd</b>					
< 25 jaar	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 jaar	0,09	1.093	1,46	1.093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>BMI</b>					
< 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)

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met injecties met Apretude bij kinderen jonger dan 12 jaar bij de preventie van hiv-1-infectie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van cabotegravir is vergelijkbaar tussen gezonde en met hiv geïnfecteerde proefpersonen. De farmacokinetische variabiliteit van cabotegravir is matig tot hoog. Bij met hiv geïnfecteerde proefpersonen die meededen aan fase III-onderzoeken bleek het CVb% (*coefficient of variation*) voor de  $C_{\text{tau}}$  tussen proefpersonen te variëren van 39% tot 48%. Hogere variabiliteit tussen proefpersonen variërend van 65% tot 76% werd gezien bij de toediening van een enkelvoudige dosis van een langwerkende injectie met cabotegravir.

**Tabel 9 Farmacokinetische parameters na orale cabotegravir eenmaal daags en na intramusculaire startinjecties en injecties om de 2 maanden bij volwassenen**

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5 <sup>e</sup> , 95 <sup>e</sup> percentiel) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg•u/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Orale 'lead-in' <sup>3</sup> (optioneel)	30 mg eenmaal daags	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Initiële injectie <sup>4</sup>	600 mg IM initiële dosis	1.591 (714, 3.245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injectie om de 2 maanden <sup>5</sup>	600 mg IM om de 2 maanden	3.764 (2.431, 5.857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

<sup>1</sup> Farmacokinetische parameterwaarden waren gebaseerd op individuele post-hoc-schattingen uit populatiefarmacokinetische modellen voor proefpersonen in fase III-behandelonderzoeken.

<sup>2</sup> tau is het toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening; 1 maand voor de initiële injectie en 2 maanden voor elke tweemaandelijks IM-injecties van injecteerbare suspensie met verlengde afgifte.

<sup>3</sup> De farmacokinetische parameterwaarden voor de orale 'lead-in' weerspiegelen de steady state.

<sup>4</sup> De initiële C<sub>max</sub>-injectiewaarden weerspiegelen primair waarden van de orale toediening, omdat de initiële injectie werd toegediend op dezelfde dag als de laatste orale dosis; de AUC<sub>(0-tau)</sub>- en C<sub>tau</sub>-waarden weerspiegelen echter wel de initiële injectie. Wanneer het werd toegediend zonder orale 'lead-in' bij met hiv geïnfecteerde ontvangers (n = 110) was het waargenomen geometrisch gemiddelde van cabotegravir (5<sup>e</sup>, 95<sup>e</sup> percentiel) voor de C<sub>max</sub> (1 week na de initiële injectie) 1,89 mcg/ml (0,438; 5,69) en was de C<sub>tau</sub> 1,43 mcg/ml (0,403; 3,90).

<sup>5</sup> De farmacokinetische parameterwaarden weerspiegelen de steady state.

### Absorptie

De injectie met cabotegravir vertoont absorptiebepaalde farmacokinetiek doordat cabotegravir langzaam vanuit de bilspier in de systemische circulatie wordt geabsorbeerd, wat leidt tot blijvende plasmaconcentraties. Na een enkelvoudige intramusculaire dosis van 600 mg zijn de plasmaconcentraties van cabotegravir op de eerste dag aantoonbaar, met 4 uur na toediening een mediane concentratie cabotegravir van 0,290 µg/ml, die hoger is dan de in-vitro-PA-IC90 van 0,166 µg/ml, en wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt met een mediane T<sub>max</sub> van 7 dagen. Doelconcentraties worden verkregen na de initiële intramusculaire (IM) injectie (zie tabel 9). Cabotegravir wordt tot 52 weken of langer aangetoond in plasma na toediening van een enkelvoudige injectie.

### Distributie

Gebaseerd op in-vitro-gegevens bindt cabotegravir zich in hoge mate (voor circa > 99%) aan humane plasma-eiwitten. Na toediening van orale tabletten was het gemiddelde schijnbare orale distributievolume (V<sub>z</sub>/F) in plasma 12,3 l. Bij mensen was de geschatte V<sub>c</sub>/F van cabotegravir in plasma 5,27 l en was de V<sub>p</sub>/F 2,43 l. Deze volumeschattingen wijzen, samen met de aanname van een hoge F op enige distributie van cabotegravir naar de extracellulaire ruimte.

Cabotegravir is aanwezig in het vrouwelijke en mannelijke voortplantingsstelsel na een enkelvoudige IM-injectie van 600 mg, zoals waargenomen bij een onderzoek met gezonde deelnemers (n = 15). De mediane concentraties cabotegravir op Dag 3 (eerste afname van PK-weefselmonsters) waren

0,49 µg/ml in cervicaal weefsel, 0,29 µg/ml in cervicovaginaal vocht, 0,37 µg/ml in vaginaal weefsel, 0,32 µg/ml in rectaal weefsel en 0,69 µg/ml in rectaal vocht, die hoger zijn dan de in-vitro-PA-IC90.

*In vitro* was cabotegravir geen substraat van organische aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1, OATP2B1 en OATP1B3 of organische kationtransporteiwit (OCT1).

### Biotransformatie

Cabotegravir wordt primair gemetaboliseerd door UGT1A1 met een minder belangrijke UGT1A9-component. Cabotegravir is de belangrijkste stof die in plasma circuleert en vertegenwoordigt > 90% van de totale radiokoolstof in plasma. Na orale toediening bij mensen wordt cabotegravir primair geëlimineerd via metabolisme; de renale eliminatie van onveranderd cabotegravir is laag (< 1% van de dosis). Zevenenveertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden als onveranderd cabotegravir in de feces. Het is niet bekend of dit geheel of gedeeltelijk te wijten is aan niet-geabsorbeerd geneesmiddel of uitscheiding via de galwegen van het glucuronideconjugaat. Dit kan verder worden afgebroken voor de vorming van het moedermolecuul in het darmlumen. Cabotegravir werd waargenomen in duodenale galmonsters. De glucuronidemetaboliet was ook aanwezig in een aantal, maar niet alle, duodenale galmonsters. Zevenentwintig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als een glucuronidemetaboliet (75% van de urineradioactiviteit, 20% van de totale dosis).

Cabotegravir is geen klinisch relevante remmer van de volgende enzymen en transporteiwitten: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 en UGT2B17, P-gp, BCRP, galzoutexportpomp (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multigeneesmiddel- en toxine-extrusietransporteiwit (MATE) 1, MATE 2-K, multigeneesmiddelresistentie-eiwit (MRP) 2 of MRP4.

### Eliminatie

De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd van cabotegravir tijdens de terminale fase wordt beperkt door de absorptiesnelheid en is naar schatting 5,6 tot 11,5 weken na IM-injectie van een enkelvoudige dosis. De significant langere schijnbare halfwaardetijd in vergelijking met oraal weerspiegelt de eliminatie van de injectieplaats in de systemische circulatie. De schijnbare CL/F was 0,151 l/u.

### Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan cabotegravir in plasma neemt verhoudingsgewijs of iets minder dan verhoudingsgewijs met de dosis toe na enkelvoudige en herhaalde IM-injectie van doses die variëren van 100 tot 800 mg.

### Polymorfismen

In een meta-analyse van onderzoeken met gezonde en met hiv geïnfecteerde deelnemers hadden met hiv geïnfecteerde deelnemers met UGT1A1-genotypen, die zorgen voor een slechte metabolisering van cabotegravir, een 1,2-voudige gemiddelde toename van de AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>tau</sub> van steady-state cabotegravir na toediening van een langwerkende injectie in vergelijking met deelnemers met genotypen die gepaard gaan met normale metabolisering via UGT1A1. Deze verschillen worden niet gezien als klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor personen met UGT1A1-polymorfismen.

### Bijzondere populaties

#### *Geslacht*

Populatiefarmacokinetische analyses toonden geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan cabotegravir. Daarnaast werden er bij het onderzoek HPTN 083 geen klinisch relevante verschillen in de plasmaconcentraties van cabotegravir gezien op basis van geslacht,

waaronder bij cisgender mannen en transgender vrouwen met of zonder gebruik van geslachtsbevestigende hormonen. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht.

#### Ras

Populatiefarmacokinetische analyses toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van ras.

#### Body Mass Index (BMI)

Populatiefarmacokinetische analyses toonden geen klinisch relevant effect aan van BMI op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van BMI.

#### Adolescenten

Populatiefarmacokinetische analyses toonden geen klinisch relevante verschillen aan in blootstelling tussen de met hiv-1 geïnfecteerde adolescenten en met hiv-1 geïnfecteerde en niet met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen deelnemers uit het ontwikkelingsprogramma voor cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten met een lichaamsgewicht  $\geq 35$  kg.

**Tabel 10 Voorspelde farmacokinetische parameters na oraal cabotegravir eenmaal daags en intramusculaire initiële injectie en injecties om de 2 maanden bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar ( $\geq 35$  kg)**

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5 <sup>e</sup> , 95 <sup>e</sup> percentiel) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Orale 'lead-in' <sup>3</sup> (optioneel)	30 mg eenmaal daags	193 (106, 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Initiële injectie <sup>4</sup>	600 mg IM initiële dosis	2.123 (881, 4.938)	11,2 (5,63; 21,5)	1,84 (0,64; 4,52)
Injectie om de 2 maanden <sup>5</sup>	600 mg IM om de 2 maanden	4.871 (2.827, 8.232)	7,23 (3,76; 14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

<sup>1</sup> Farmacokinetische parameterwaarden waren gebaseerd op simulaties met een populatiefarmacokinetisch model in een virtuele met hiv-1 geïnfecteerde adolescente populatie met een lichaamsgewicht van 35 – 156 kg.

<sup>2</sup> tau is het toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening; 1 maand voor de initiële injectie, 2 maanden voor elke tweemaandelijks IM-injecties van injecteerbare suspensie met verlengde afgifte.

<sup>3</sup> De farmacokinetische parameterwaarden voor de orale 'lead-in' weerspiegelen de steady state.

<sup>4</sup> De C<sub>max</sub>-waarden voor de startinjectie weerspiegelen voornamelijk de orale toediening, doordat de startinjectie werd toegediend op dezelfde dag als de laatste orale dosis; de AUC<sub>(0-tau)</sub>- en C<sub>tau</sub>-waarden weerspiegelen echter wel de startinjectie.

<sup>5</sup> Farmacokinetische parameterwaarden weerspiegelen de steady state.

#### Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse van cabotegravir toonde geen klinisch relevant effect aan van leeftijd op de blootstelling aan cabotegravir. De farmacokinetische gegevens voor cabotegravir bij proefpersonen > 65 jaar zijn beperkt.

#### Verminderde nierfunctie

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min die niet gedialyseerd werden) en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij personen met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie (die niet gedialyseerd worden). Cabotegravir is niet onderzocht bij personen die gedialyseerd werden.

#### Verminderde leverfunctie

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen

proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij personen met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score A of B). Het effect van een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score C) op de farmacokinetiek van cabotegravir is niet onderzocht.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Carcinogenese en mutagenese

Cabotegravir was niet mutageen of clastogeen bij in-vitro-testen in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een in-vivo-micronucleustest bij knaagdieren. Cabotegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten.

#### Onderzoeken naar reproductietoxicologie

Er werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij ratten die werden behandeld met cabotegravir bij orale doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag (> 20 keer de blootstelling bij mensen in de maximale aanbevolen dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) van 30 mg/dag voor oraal gebruik.

In een onderzoek op het gebied van embryo-foetale ontwikkeling was er geen sprake van nadelige uitkomsten voor de ontwikkeling na orale toediening van cabotegravir aan drachtige konijnen tot een maternale toxische dosis van 2.000 mg/kg/dag (0,66 keer de blootstelling bij mensen aan de orale MRHD) of aan drachtige ratten bij doses tot 1.000 mg/kg/dag (> 30 keer de blootstelling bij mensen aan de orale MRHD). Bij ratten werden veranderingen gezien in de groei van de foetus (lager lichaamsgewicht) bij een orale dosis van 1.000 mg/kg/dag. Onderzoeken bij drachtige ratten toonden aan dat cabotegravir via de placenta passeert en dat het kan worden aangetoond in foetaal weefsel.

Bij pre- en postnatale onderzoeken (PPN) bij ratten induceerde cabotegravir reproduceerbaar een vertraagde start van de worp en een toename van het aantal doodgeboorten en neonatale mortaliteit bij een orale dosis van 1.000 mg/kg/dag (> 30 keer de blootstelling bij mensen aan de orale MRHD). Een lagere dosis van 5 mg/kg/dag (ongeveer 10 keer de blootstelling bij mensen aan de orale MRHD) cabotegravir werd niet in verband gebracht met een vertraagde worp of neonatale mortaliteit. Bij onderzoeken met konijnen en ratten was er geen effect op de overleving wanneer de foetussen via keizersnede ter wereld kwamen. Gezien de blootstellingsverhouding is het niet bekend wat de relevantie is voor mensen.

#### Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses cabotegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (26 weken) en apen (39 weken). Er werden geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gezien bij ratten of apen die cabotegravir oraal kregen in doses tot respectievelijk 1.000 mg/kg/dag of 500 mg/kg/dag.

In een toxiciteitsonderzoek bij apen van 14 dagen en 28 dagen werden effecten op het maag-darmkanaal (verlies van lichaamsgewicht, braken, losse/waterige feces en matige tot ernstige dehydratie) gezien. Deze effecten kwamen door de plaatselijke (orale) toediening van het geneesmiddel en niet door systemische toxiciteit.

In een onderzoek van 3 maanden met ratten, waarbij cabotegravir werd toegediend via maandelijks subcutane (SC) injectie (maximaal 100 mg/kg/dosis), maandelijks IM-injectie (maximaal 75 mg/kg/dosis) of wekelijkse SC-injectie (100 mg/kg/dosis), werden geen bijwerkingen en geen nieuwe orgaanspecifieke toxiciteiten opgemerkt (bij blootstellingen > 49 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD van de IM-dosis van 600 mg).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)  
Polysorbaat 20 (E432)  
Macrogol (E1521)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

3 jaar

#### Houdbaarheid van suspensie in de injectiespuit

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 2 uur bij 25 °C. Zodra de suspensie is opgetrokken in de injectiespuit, moet de injectie zo snel mogelijk gebruikt worden, maar kan deze gedurende maximaal 2 uur worden bewaard. Als er 2 uren verstreken zijn, moeten het geneesmiddel, de injectiespuit en de naald weggegooid worden. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tussen bereiding en gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

#### Ongeopende injectieflacon

Niet in de vriezer bewaren.

#### Suspensie in de injectiespuit

Bewaren beneden 25 °C (zie rubriek 6.3).

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik of toediening**

Bruine injectieflacon van type I-glas van 3 ml met een rubber stop van broombutyl en een grijze verzegeling van aluminium met een oranje flip-off-dop.

Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon of 25 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Houd de injectieflacon stevig vast en schud deze krachtig gedurende 10 seconden. Draai de injectieflacon om en controleer de resuspensie. Die moet er uniform uitzien. Schud de injectieflacon opnieuw als de suspensie niet uniform is. Het is normaal om kleine luchtbelletjes te zien.

Volledige instructies voor gebruik en hantering van injecties met Apretude staan in de bijsluiter (zie 'Instructies voor gebruik').

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

- ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Apretude 30 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat cabotegraviratrium overeenkomend met 30 mg cabotegravir.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 155 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, ovale, filmomhulde tabletten (ongeveer 8,0 mm bij 14,3 mm), voorzien van de inscriptie 'SV CTV' op één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Apretude is geïndiceerd in combinatie met maatregelen voor veiligere seks als kortetermijnprofylaxe vóór blootstelling ('pre-exposure prophylaxis', PrEP) om het risico op seksueel verworven hiv-1-infectie bij volwassenen en adolescenten, die ten minste 35 kg wegen, met een hoog risico te verlagen. (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Apretude-tabletten kunnen gebruikt worden als:

- orale 'lead-in' om de verdraagbaarheid van Apretude te beoordelen voorafgaand aan de toediening van een injectie met langwerkend cabotegravir.
- orale PrEP voor personen die een geplande toediening van een injectie met cabotegravir gaan missen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Apretude moet worden voorgeschreven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft in de behandeling met hiv-PrEP.

Personen moeten worden getest op hiv-1 voordat zij met cabotegravir starten (zie rubriek 4.3). Een gecombineerde antigeen/antistof test en een hiv-RNA gebaseerde test moeten beide negatief zijn. Voorschrijvers wordt aangeraden beide testen uit te voeren, zelfs als de uitslag van de hiv-RNA gebaseerde test beschikbaar zal komen na orale toediening. Indien een gecombineerde teststrategie, die beide testen omvat, niet beschikbaar is, moet volgens de lokale richtlijnen worden getest.

Vóór het starten van Apretude moeten personen zorgvuldig worden geselecteerd op basis van hun instemming met het vereiste toedieningsschema en moeten zij begeleiding krijgen over het belang van



het zich trouw houden aan de geplande toedieningsbezoeken om het risico op het oplopen van een hiv-1-infectie te helpen verlagen.

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en de persoon kunnen besluiten om tabletten cabotegravir te gebruiken als een orale 'lead-in' vóór de start van de injectie met Apretude om de verdraagbaarheid te beoordelen (zie tabel 1), of kunnen direct beginnen met de injecties met Apretude (zie de SmPC van Apretude voor injectie).

### Dosering

#### *Orale 'lead-in'*

Wanneer het wordt gebruikt voor orale 'lead-in' moeten tabletten cabotegravir ingenomen worden gedurende ongeveer één maand (ten minste 28 dagen) om de verdraagbaarheid voor cabotegravir te kunnen beoordelen (zie rubriek 4.4). Eenmaal daags moet één tablet Apretude 30 mg worden ingenomen, met of zonder voedsel.

**Tabel 1 Aanbevolen doseringsschema**

	Orale 'lead-in'
Geneesmiddel	Tijdens maand 1
Apretude	30 mg eenmaal daags

#### *Orale toediening voor gemiste injecties cabotegravir*

Als niet voorkomen kan worden dat een geplande injectiedatum meer dan 7 dagen wordt uitgesteld, kunnen eenmaal daags in te nemen tabletten Apretude 30 mg gebruikt worden om één gepland injectiebezoek te vervangen. De eerste dosis van de orale behandeling moet 2 maanden (+/- 7 dagen) na de laatste injectie met cabotegravir worden ingenomen. Bij een duur van orale PrEP van langer dan twee maanden wordt een andere PrEP-behandeling aanbevolen.

Toediening via injecties moet hervat worden op de dag waarop de orale toediening wordt afgerond of binnen 3 dagen daarna (zie de SmPC van Apretude voor injectie).

#### *Gemiste doses*

Als de persoon een dosis Apretude-tabletten vergeet, moet de persoon de gemiste dosis zo snel mogelijk innemen, indien de volgende dosis niet binnen 12 uur moet worden ingenomen. Als de volgende dosis binnen 12 uur moet worden ingenomen, moet de persoon de vergeten dosis niet innemen en eenvoudigweg verdergaan met het gebruikelijke doseringsschema.

#### *Braken*

Als een persoon binnen 4 uur na het innemen van Apretude-tabletten braakt, moet nog een Apretude-tablet worden ingenomen. Als een persoon meer dan 4 uur na het innemen van Apretude-tabletten braakt, hoeft de persoon nog niet een tablet in te nemen tot de volgende reguliere geplande dosis.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Voor oudere personen is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van cabotegravir bij personen van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

#### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij personen met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score A of B). Cabotegravir is niet onderzocht bij personen met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score C [zie rubriek 5.2]).

Als het wordt toegediend aan een persoon met een ernstig verminderde leverfunctie, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

#### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij personen met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min die niet gedialyseerd worden [zie rubriek 5.2]). Cabotegravir is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen die nierfunctievervangende therapie krijgen. Omdat cabotegravir voor meer dan 99% gebonden is aan eiwit wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan cabotegravir verandert. Als het wordt toegediend aan een persoon die nierfunctievervangende therapie krijgt, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van cabotegravir bij kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Personen met een onbekende of positieve hiv-1-status (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik met rifampicine, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne of fenobarbital (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemene preventiestrategie ter voorkoming van hiv-1-infectie

Apretude is mogelijk niet altijd effectief in het voorkomen van hiv-1-infectie (zie rubriek 5.1). Concentraties cabotegravir die geassocieerd zijn met significante antivirale activiteit (> 4x voor eiwitbinding gecorrigeerde 90% remmende concentratie [*Protein Adjusted-Inhibitory Concentration*, PA-IC90], zie rubriek 5.2) worden bereikt en behouden binnen enkele uren na het starten van de orale 'lead-in'. Hoeveel tijd er precies zit tussen het starten van Apretude voor hiv-1-PrEP en de maximale bescherming tegen hiv-1-infectie is niet bekend.

Apretude moet worden gebruikt als PrEP als onderdeel van een algemene hiv-1-infectie preventiestrategie, die ook toepassing van andere maatregelen voor hiv-1-preventie omvat (bijv. kennis van de hiv-1-status, regelmatig testen op andere seksueel overdraagbare infecties, condoomgebruik).

Apretude moet alleen worden gebruikt ter verlaging van het risico op het oplopen van hiv-1 bij personen van wie bevestigd is dat zij hiv-negatief zijn (zie rubriek 4.3). De hiv-negatieve status van personen moet frequent opnieuw bevestigd worden. Een gecombineerde antigeen/antistof test en een hiv-RNA gebaseerde test moeten beide negatief zijn. Voorschrijvers wordt aangeraden beide testen uit te voeren, zelfs als de uitslag van de hiv-RNA gebaseerde test beschikbaar zal komen na orale toediening. Indien een gecombineerde teststrategie, die beide testen omvat, niet beschikbaar is, moet volgens de lokale richtlijnen worden getest tijdens het gebruik van Apretude.

Als er klinische symptomen overeenkomend met een acute virusinfectie aanwezig zijn en er recente (< 1 maand) blootstelling aan hiv-1 wordt vermoed, moet de hiv-1-status opnieuw bevestigd worden.

#### Mogelijk risico op resistentie

Er bestaat een mogelijk risico op het ontwikkelen van resistentie tegen cabotegravir als een persoon voor of tijdens het gebruik van cabotegravir of na stopzetting van het gebruik van cabotegravir hiv-1 oploopt. Om dit risico te minimaliseren is het essentieel dat de hiv-1-negatieve status van de persoon

frequent bevestigd wordt. Een gecombineerde antigeen/antistof test en een hiv-RNA gebaseerde test moeten beide negatief zijn. Voorschrijvers wordt aangeraden beide testen uit te voeren, zelfs als de uitslag van de hiv-RNA gebaseerde test beschikbaar zal komen na orale toediening. Indien een gecombineerde teststrategie, die beide testen omvat, niet beschikbaar is, moet volgens de lokale richtlijnen worden getest. Personen die gediagnosticeerd worden met hiv-1 moeten onmiddellijk beginnen met antiretrovirale therapie (ART).

Apretude als monotherapie vormt geen volledig regime voor de behandeling van hiv-1 en er zijn hiv-1-resistentiemutaties verschenen bij enkele personen met een niet-aangetoonde hiv-1-infectie die enkel Apretude gebruikten.

Na stopzetting van het gebruik van cabotegravir moet alternatieve vormen van PrEP overwogen worden voor personen die nog steeds een verhoogd risico hebben om hiv op te lopen hebben en moet het binnen 2 maanden na de laatste injectie met cabotegravir worden gestart.

### Belang van therapietrouw

Personen moeten periodiek begeleid worden om zich strikt te houden aan het aanbevolen toedieningsschema voor de orale 'lead-in', teneinde het risico op het oplopen van hiv-1 en mogelijke resistentieontwikkeling te verlagen.

### Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld in verband met integraseremmers, waaronder cabotegravir. Deze reacties werden gekenmerkt door rash, constitutionele bevindingen en soms orgaanfunctie, waaronder leverletsel. Apretude en andere vermoede geneesmiddelen dienen direct stopgezet te worden als klachten of verschijnselen van overgevoeligheid zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige rash of rash in combinatie met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, mondiaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, hepatitis, eosinofilie of angio-oedeem). De klinische status, waaronder leveraminotransferasen, moet gecontroleerd worden en passende behandeling moet worden gestart (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

### Hepatotoxiciteit

Hepatotoxiciteit is gemeld bij een beperkt aantal personen met of zonder bekende al bestaande hepatische ziekte die cabotegravir kregen (zie rubriek 4.8). Toediening van cabotegravir als orale 'lead-in' werd in klinische onderzoeken gebruikt om te helpen bij het identificeren van personen die mogelijk risico lopen op hepatotoxiciteit.

Controles op basis van klinische beoordeling en laboratoriumonderzoek worden aanbevolen en als hepatotoxiciteit bevestigd wordt, moet het gebruik van Apretude-tabletten worden stopgezet en moet de betreffende persoon de klinisch geïndiceerde zorg krijgen.

### Adolescenten

Zelfmoordgedachte en zelfmoordpoging zijn gemeld bij gebruik van cabotegravir, vooral bij personen met een reeds bestaande psychiatrische aandoening (zie rubriek 4.8). Hoewel klinische onderzoeken bij adolescenten geen hogere incidentie van psychiatrische aandoeningen lieten zien ten opzichte van volwassen proefpersonen, moeten adolescenten, gezien de kwetsbaarheid van de adolescenten populatie, begeleiding krijgen voorafgaand aan het voorschrijven en periodiek tijdens het gebruik van Apretude en de klinisch geïndiceerde zorg krijgen.

### Interacties met geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Apretude-tabletten samen met geneesmiddelen die de blootstelling eraan kunnen verlagen (zie rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen antacida die polyvalente kationen bevatten in te nemen ten minste 2 uur voor of 4 uur na Apretude-tabletten (zie rubriek 4.5).

### Hulpstoffen

Personen met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effect van andere middelen op de farmacokinetiek van cabotegravir

Cabotegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1 en in mindere mate via UGT1A9. Het wordt verwacht dat geneesmiddelen die krachtige inductoren van UGT1A1 of UGT1A9 zijn de plasmaconcentraties van cabotegravir verlagen, wat leidt tot een gebrek aan werkzaamheid (zie rubriek 4.3 en tabel 2 hieronder). Bij slechte metaboliseerders van UGT1A1, die een maximale klinische UGT1A1-remming laten zien, was sprake van een tot 1,5-voudige toename van de gemiddelde AUC,  $C_{max}$  en  $C_{tau}$  van oraal cabotegravir (zie rubriek 5.2). Er worden geen dosisaanpassingen voor Apretude aanbevolen bij aanwezigheid van UGT1A1-remmers.

Cabotegravir is een substraat van de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en *breast cancer resistance protein* (BCRP). Vanwege de hoge permeabiliteit van cabotegravir wordt echter geen verandering in absorptie verwacht wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met P-gp- of BCRP-remmers.

### Effect van cabotegravir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

*In vivo* had cabotegravir geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de cytochroom P450 (CYP) 3A4-activiteit. Cabotegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

*In vitro* remde cabotegravir de organische aniontransporteiwitten (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) en OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ). Cabotegravir kan de AUC van OAT1/3-substraten met tot circa 80% verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die OAT1/3-substraten met een nauwe therapeutische breedte zijn (bijv. methotrexaat).

Op grond van het *in vitro* en klinische geneesmiddelinteractieprofiel wordt niet verwacht dat cabotegravir de concentraties verandert van andere antiretrovirale geneesmiddelen, waaronder proteaseremmers, nucleoside-reverse-transcriptaseremmers, non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmers, integraseremmers, influxremmers en ibalizumab.

De gegevens over geneesmiddelinteracties in tabel 2 zijn afkomstig uit onderzoeken met oraal cabotegravir (verhoging wordt aangegeven als “↑”, verlaging als “↓”, geen verandering als “↔”, oppervlakte onder de concentratie-versus-tijd-curve als “AUC”, waargenomen maximale concentratie als “ $C_{max}$ ”, concentratie aan het eind van het doseringsinterval als “ $C_{\tau}$ ”).

**Tabel 2 Geneesmiddelinteracties**

<b>Geneesmiddelen per therapeutisch gebied</b>	<b>Interactie</b> Geometrisch gemiddelde verandering (%)	<b>Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening</b>
<i>Antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv-1</i>		

Non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↑ 4% C <sub>t</sub> ↔ 0%	Etravirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van Apretude-tabletten nodig.
Non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer: Ralpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>t</sub> ↑ 14%  Ralpivirine ↔ AUC ↓ 1% C <sub>max</sub> ↓ 4% C <sub>t</sub> ↓ 8%	Ralpivirine en cabotegravir veranderden elkaars plasmaconcentratie niet significant. Er is geen dosisaanpassing van Apretude of ralpivirine nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend.
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenytoïne Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabole inductoren kunnen de plasmaconcentraties van cabotegravir significant verlagen, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (bijv. magnesium, aluminium of calcium)	Cabotegravir ↓	De gelijktijdige toediening van antacidasupplementen kan de orale absorptie van cabotegravir verlagen en is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen antacida die polyvalente kationen bevatten ten minste 2 uur vóór of 4 uur na oraal Apretude toe te dienen (zie rubriek 4.4).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Rifampicine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 6%	Rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van cabotegravir significant. Dit leidt waarschijnlijk tot verlies van therapeutisch effect. Doseringaanbevelingen voor gelijktijdige toediening van Apretude en rifampicine zijn niet vastgesteld en gelijktijdige toediening van Apretude met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine kan de plasmaconcentraties van cabotegravir significant verlagen, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C <sub>max</sub> ↓ 17% C <sub>t</sub> ↓ 26%	Rifabutine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing nodig.
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C <sub>max</sub> ↓ 8% C <sub>t</sub> ↔ 0%  LNG ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>t</sub> ↑ 7%	Cabotegravir veranderde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol en levonorgestrel niet significant in klinisch relevante mate. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Apretude-tabletten.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Als een vrouw een zwangerschap aan het plannen is, moeten de voordelen en risico's van starten/doorgaan met PrEP met Apretude besproken worden.

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cabotegravir bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend welk effect cabotegravir heeft op zwangerschap.

Cabotegravir was niet teratogeen wanneer het werd bestudeerd bij drachtige ratten en konijnen, maar blootstellingen hoger dan de therapeutische dosis toonden reproductietoxiciteit bij dieren (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend wat de relevantie hiervan is voor zwangerschap bij de mens.

Apretude-tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

### Borstvoeding

Op grond van gegevens bij dieren wordt verwacht dat cabotegravir wordt uitgescheiden in de moedermelk, hoewel dit niet is bevestigd bij mensen.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen alleen borstvoeding geven als het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de zuigeling.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van cabotegravir op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van cabotegravir op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Personen moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid, somnolentie en vermoeidheid zijn gemeld tijdens behandeling met Apretude-tabletten. Er moet rekening gehouden worden met de klinische toestand van de persoon en het bijwerkingenprofiel van Apretude-tabletten wanneer de rijvaardigheid van de persoon of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij HPTN 083 waren: hoofdpijn (17%) en diarree (14%).

De vaakst gemelde bijwerkingen bij HPTN 084 waren: hoofdpijn (23%) en transaminase verhoogd (19%).

### Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen van cabotegravir zijn vastgesteld op basis van gegevens uit de klinische fase III-onderzoeken HPTN 083 en HPTN 084, en postmarketinggegevens. Bij HPTN 083 was de mediane duur van geblindeerd gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek 65 weken en 2 dagen (1 dag tot 156 weken en 1 dag) met een totale blootstelling aan cabotegravir van 3.231 persoonsjaren. Bij HPTN 084 was de mediane duur van geblindeerd gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek

64 weken en 1 dag (1 dag tot 153 weken en 1 dag) met een totale blootstelling aan cabotegravir van 2.009 persoonsjaren.

De bijwerkingen die zijn vastgesteld voor cabotegravir bij volwassenen en adolescenten staan vermeld in tabel 3 per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 3 Samenvattende tabel van bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Frequentiecategorie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid* <sup>4</sup>
Psychische stoornissen	Vaak	Abnormale dromen Insomnia Depressie Angst
	Soms	Zelfmoordpoging <sup>4</sup> ; zelfmoordgedachte <sup>4</sup> (vooral bij personen met een reeds bestaande voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Somnolentie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Vaak	Misselijkheid Buikpijn <sup>1</sup> Flatulentie Braken
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash <sup>2</sup>
	Soms	Urticaria* <sup>4</sup> Angio-oedeem* <sup>4</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie <sup>3</sup>
	Vaak	Vermoeidheid Malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Transaminase verhoogd
	Soms	Gewicht verhoogd Bloed bilirubine verhoogd

<sup>1</sup> Buikpijn omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: bovenbuikpijn en buikpijn.

<sup>2</sup> Rash omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: rash, rash erythemateus, rash vlekkerig, rash maculo-papulair, rash morbilliform, rash papulair, rash pruritus.

<sup>3</sup> Pyrexie omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: pyrexie en het heet hebben.

<sup>4</sup> Deze bijwerking werd vastgesteld op basis van meldingen in het kader van postmarketing-surveillance. De frequentie-categorie is gebaseerd op de personen die bij gerandomiseerd klinisch onderzoek zijn blootgesteld aan cabotegravir.

\* Zie rubriek 4.4.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Gewicht verhoogd*

Op de meetmomenten in week 41 en week 97 van HPTN 083 vertoonden deelnemers die cabotegravir kregen een mediane gewichtstoename ten opzichte van baseline van respectievelijk 1,2 kg (interkwartielafstand [*interquartile range*, IQR]: -1,0, 3,5; n = 1.623) en 2,1 kg (IQR: -0,9, 5,9; n = 601). Deelnemers in de tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)/emtricitabine (FTC) groep hadden een mediane gewichtstoename ten opzichte van baseline van respectievelijk 0,0 kg (IQR: -2,1, 2,4; n = 1.611) en 1,0 kg (IQR: -1,9, 4,0; n = 598).

Op de meetmomenten in week 41 en week 97 van HPTN 084 vertoonden deelnemers die cabotegravir kregen een mediane gewichtstoename ten opzichte van baseline van respectievelijk 2,0 kg (IQR: 0,0, 5,0; n = 1.151) en 4,0 kg (IQR: 0,0, 8,0; n = 216). Deelnemers in de tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)/emtricitabine (FTC) groep hadden een mediane gewichtstoename ten opzichte van baseline van respectievelijk 1,0 kg (IQR: -1,0, 4,0; n = 1.131) en 3,0 kg (IQR: -1,0, 6,0; n = 218).

#### *Veranderingen in chemische laboratoriumwaarden*

Bij zowel HPTN 083 als HPTN 084 was het aandeel deelnemers waarbij verhoogde levertransaminasen (ALAT/ASAT) werden gezien voor de cabotegravir- en de TDF/FTC-groep vergelijkbaar en was bij de maximale post-baseline-verbodiging in de meeste gevallen sprake van graad 1 of graad 2. Bij HPTN 083 was het aantal deelnemers met een maximale post-baseline-ALAT-waarde overeenkomend met graad 3 of 4, 40 (2%) voor de cabotegravir-groep en 44 (2%) voor de TDF/FTC-groep. Het aantal deelnemers met een maximale post-baseline-ASAT-waarde overeenkomend met graad 3 of 4 was 68 (3%) voor de cabotegravir-groep en 79 (3%) voor de TDF/FTC-groep. Bij HPTN 084 was het aantal deelnemers met een maximale post-baseline-ALAT-waarde overeenkomend met graad 3 of 4, 12 (< 1%) voor de cabotegravir-groep en 18 (1%) voor de TDF/FTC-groep. Het aantal deelnemers met een maximale post-baseline-ASAT-waarde overeenkomend met graad 3 of 4 was 15 (< 1%) voor de cabotegravir-groep en 14 (< 1%) voor de TDF/FTC-groep. In zowel de cabotegravir- als de TDF/FTC-groep waren er enkele deelnemers die als gevolg van een bijwerking in de vorm van een verhoogde ASAT- of ALAT-waarde met hun geneesmiddel voor onderzoek stopten. Bij HPTN 083 stopten in de cabotegravir-groep en de TDF/FTC-groep respectievelijk 29 (1%) en 31 (1%) deelnemers als gevolg van een verhoogde ALAT-waarde, en respectievelijk 7 (< 1%) en 8 (< 1%) deelnemers als gevolg van een verhoogde ASAT-waarde. Bij HPTN 084 stopten in de cabotegravir-groep en de TDF/FTC-groep respectievelijk 12 (< 1%) en 15 (< 1%) deelnemers als gevolg van een verhoogde ALAT-waarde, en stopte in beide groepen geen van de deelnemers als gevolg van een verhoogde ASAT-waarde.

### Adolescenten

Op basis van gegevens uit twee open-label multicenter klinische onderzoeken onder 64 niet met hiv geïnfecteerde hoog-risico adolescenten (die jonger waren dan 18 jaar en  $\geq 35$  kg wogen ten tijde van hun inschrijving) die cabotegravir kregen, werden er ten opzichte van het veiligheidsprofiel dat was vastgesteld op basis van volwassenen die bij HPTN 083 en HPTN 084 cabotegravir hadden gekregen voor hiv-1-PrEP, geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij adolescenten.

Op basis van gegevens uit de week 16-analyse van het MOCHA-onderzoek, uitgevoerd onder 23 met hiv geïnfecteerde adolescenten (die 12 jaar of ouder waren en  $\geq 35$  kg wogen) die achtergrondbehandeling met antiretrovirale combinatietherapie kregen, werden er ten opzichte van het veiligheidsprofiel dat was vastgesteld op basis van het gebruik van cabotegravir bij volwassenen, bij adolescenten geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij toevoeging van oraal cabotegravir gevolgd door via injectie toegediend cabotegravir (n = 8) (zie rubriek 5.1).



## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Apretude. Als overdosering plaatsvindt, moet de persoon indien nodig ondersteunend worden behandeld met passende controle.

Het is bekend dat cabotegravir zich in hoge mate bindt aan plasma-eiwitten; het is daarom niet waarschijnlijk dat dialyse nuttig is bij het verwijderen van het geneesmiddel uit het lichaam.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, integraseremmer, ATC-code: J05AJ04

#### Werkingsmechanisme

Cabotegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en zo de overdracht te blokkeren van de retrovirale DNA-streng bij integratie in het DNA (desoxyribonucleïnezuur). Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Antivirale activiteit in celkweek*

Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit tegen laboratoriumstammen wildtype-hiv-1 met gemiddelde concentratie cabotegravir die nodig is om de virusreproductie te verlagen met 50 procent ( $EC_{50}$ )-waarden van 0,22 nM in mononucleaire cellen uit perifere bloed (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC's), 0,74 nM in 293T-cellen en 0,57 nM in MT-4-cellen. Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit in celkweeken in een panel van 24 klinische hiv-1-isolaten (drie in elke groep M-clades A, B, C, D, E, F en G en 3 in groep O) met  $EC_{50}$ -waarden die variëren van 0,02 nM tot 1,06 nM voor hiv-1. De  $EC_{50}$ -waarden van cabotegravir tegen drie klinische hiv-2-isolaten varieerden van 0,10 nM tot 0,14 nM.

##### *Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale geneesmiddelen*

Geen geneesmiddelen met een inherente anti-hiv-activiteit waren antagonistisch voor de antiretrovirale activiteit van cabotegravir (er werden beoordelingen *in vitro* uitgevoerd in combinatie met rilpivirine, lamivudine, tenofovir en emtricitabine).

##### *In-vitro-resistentie*

Isolatie uit wildtype-hiv-1 en activiteit tegen resistente stammen: virussen met een > 10-voudige toename in de  $EC_{50}$  van cabotegravir werden niet gezien tijdens de 112-daagse passage van stam IIIB. De volgende integrase (IN) mutaties verschenen na het passeren van wildtype-hiv-1 (met T124A-polymorfisme) bij aanwezigheid van cabotegravir: Q146L ('fold-change' bereik 1,3 - 4,6), S153Y ('fold-change' bereik 2,8 - 8,4) en I162M ('fold-change' 2,8). Zoals hierboven aangegeven bestaat de detectie van T124A uit de selectie van een vooraf bestaande minderheidsvariant die geen differentiële gevoeligheid heeft voor cabotegravir. Er werden geen aminozuursubstituties geselecteerd in de integraseregio bij het passeren van wildtype-hiv-1 NL-432 bij aanwezigheid van 6,4 nM cabotegravir tot en met dag 56.

Onder de meervoudige mutanten werd de hoogste ‘fold-change’ gezien bij mutanten met Q148K of Q148R. E138K/Q148H leidde tot een 0,92-voudige verlaging in gevoeligheid voor cabotegravir, maar E138K/Q148R tot een 12-voudige en E138K/Q148K tot een 81-voudige verlaging in gevoeligheid voor cabotegravir. G140C/Q148R en G140S/Q148R leidden respectievelijk tot een 22- en 12-voudige verlaging in gevoeligheid voor cabotegravir. Hoewel N155H de gevoeligheid voor cabotegravir niet veranderde, leidde N155H/Q148R tot een 61-voudige verlaging in gevoeligheid voor cabotegravir. Andere meervoudige mutanten die leidden tot een ‘fold-change’ tussen 5 en 10, zijn: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) en E92Q/N155H (FC=5,3).

### *In-vivo-resistentie*

#### *HPTN 083*

Volgens de primaire analyse van het onderzoek HPTN 083 waren er in de cabotegravirgroep 13 incidente infecties en in de groep met tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)/emtricitabine (FTC) 39 incidente infecties. In de cabotegravirgroep traden 5 van de incidente infecties op tijdens gebruik van injecties cabotegravir PrEP, waarvan vier van de betreffende deelnemers tijdig hun injecties kregen, en 1 deelnemer één injectie afwijkend van het toedieningsschema kreeg. Vijf incidente infecties traden  $\geq 6$  maanden na de laatste dosis cabotegravir PrEP op. Drie incidente infecties traden op tijdens de orale ‘lead-in’ periode.

Bij het eerste bezoek waarbij de hiv-virale belasting  $> 500$  kopieën/ml was, werd geprobeerd het hiv-genotype en -fenotype te bepalen. Van de 13 incidente infecties in de cabotegravirgroep bleek bij 4 deelnemers sprake te zijn van integrase strengoverdrachtsremmer (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) resistentiemutatie. In de TDF/FTC-groep was bij 4 deelnemers sprake van nucleoside-reverse-transcriptaseremmers (NRTI) resistentie (3 van hen waren resistent tegen meerdere klassen). Bij 3 van deze deelnemers was sprake van M184V/I en bij één deelnemer van K65R.

Geen van de 5 deelnemers uit de cabotegravirgroep die geïnfecteerd waren na langdurige onderbreking van de cabotegravirtoediening had INSTI-resistentiemutaties. Voor één van deze 5 deelnemers, met slechts 770 kopieën/ml hiv-1-RNA, konden het genotype en het fenotype niet worden bepaald. Voor één van de overige 4 deelnemers kon het integrasefenotype niet worden bepaald. De overige 3 deelnemers bleven gevoelig voor alle INSTI's.

Drie deelnemers raakten geïnfecteerd tijdens de orale ‘lead-in’ periode, voordat ze injecties met cabotegravir kregen. Eén deelnemer met een niet meetbare plasmaconcentratie cabotegravir had geen INSTI-resistentiemutaties en was gevoelig voor alle INSTI's. Twee deelnemers met aantoonbare plasmaconcentraties cabotegravir hadden INSTI-resistentiemutaties. De eerste deelnemer had de INSTI-resistentiemutaties E138E/K, G140G/S, Q148R en E157Q. Het integrasefenotype kon niet worden bepaald. De tweede deelnemer had de INSTI-resistentiemutaties E138A en Q148R. Dit virus was resistent tegen cabotegravir (‘fold-change’ = 5,92), maar gevoelig voor dolutegravir (‘fold-change’ = 1,69).

Vijf deelnemers liepen hiv-1 op ondanks het gebruik van injecties met cabotegravir; 4 van deze deelnemers hadden tijdig hun injecties gekregen en één deelnemer had 1 injectie gekregen waarbij was afgeweken van het toedieningsschema. Bij 2 deelnemers was de virale belasting te laag om te analyseren. De derde deelnemer had bij het eerste bezoek in viremische toestand (week 17) geen INSTI-resistentiemutaties, maar had 112 en 117 dagen later R263K. Hoewel 112 dagen later het fenotype niet bepaald kon worden, liet het dag 117-fenotype zien dat dit virus gevoelig was voor zowel cabotegravir (‘fold-change’ = 2,32) als dolutegravir (‘fold-change’ = 2,29). De vierde deelnemer had de INSTI-resistentiemutaties G140A en Q148R. Uit het fenotype bleek resistentie tegen cabotegravir (‘fold-change’ = 13), maar gevoeligheid voor dolutegravir (‘fold-change’ = 2,09). De vijfde deelnemer had geen INSTI-resistentiemutaties.

Naast de 13 incidente infecties was er ook nog 1 deelnemer die op het moment van inschrijven geïnfecteerd was met hiv-1 en toen geen INSTI-resistentiemutaties had, maar bij wie 60 dagen later de

INSTI-resistentiemutaties E138K en Q148K werden aangetoond. Het fenotype kon niet worden bepaald.

Na de primaire analyse vond er uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek plaats om beter in kaart te brengen wanneer de hiv-infecties waren opgetreden. Als gevolg werd voor één van de 13 incidente infecties bij een deelnemer die tijdig injecties met cabotegravir had gekregen, vastgesteld dat het een prevalentie infectie betrof.

#### *HPTN 084*

Volgens de primaire analyse van het onderzoek HPTN 084 waren er in de cabotegravirgroep 4 incidente infecties en in de TDF/FTC-groep 36 incidente infecties.

Twee van de incidente infecties in de cabotegravirgroep traden op tijdens de toediening van de injecties; bij één van deze deelnemers waren 3 injecties met cabotegravir vertraagd toegediend en beide deelnemers waren niet therapietrouw aan oraal cabotegravir.

Twee incidente infecties traden op na de laatste dosis oraal cabotegravir; beide deelnemers waren niet therapietrouw aan oraal cabotegravir. Het eerste bezoek in hiv-positieve toestand vond voor de ene deelnemer ongeveer 11 weken na het moment van inschrijven plaats en voor de andere deelnemer 57 weken na het moment van inschrijven.

Bij het eerste bezoek waarbij de hiv virale belasting > 500 kopieën/ml was (het eerste bezoek in viremische toestand), werd geprobeerd het hiv-genotype te bepalen. Voor 3 van de 4 deelnemers met een incidente infectie uit de cabotegravirgroep waren resultaten van de hiv-genotypering beschikbaar. Er werden geen belangrijke INSTI-resistentiemutaties aangetoond.

Voor 33 van de 36 deelnemers met een incidente infectie uit de TDF/FTC-groep waren resultaten van de hiv-genotypering beschikbaar. Eén deelnemer had een belangrijke NRTI-mutatie (M184V); deze deelnemer had ook een non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) resistentiemutatie K103N. Negen andere deelnemers hadden NNRTI-resistentie (7 hadden K103N, als enige mutatie of samen met E138A of P225H; 1 had K101E als enige mutatie; 1 had E138K als enige mutatie).

Na de primaire analyse vond er uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek plaats om beter in kaart te brengen wanneer de hiv-1-infecties waren opgetreden. Als gevolg werd voor 1 van de 4 incidente hiv-1-infecties onder deelnemers die cabotegravir kregen, vastgesteld dat het een prevalentie infectie betrof.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van cabotegravir voor PrEP is beoordeeld tijdens twee gerandomiseerde (in een verhouding van 1:1), dubbelblinde, gecontroleerde multicenteronderzoeken met twee behandelarmen. De werkzaamheid van cabotegravir werd vergeleken met die van dagelijks oraal gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)/emtricitabine (FTC).

Deelnemers die gerandomiseerd werden om cabotegravir te gebruiken, begonnen met een orale 'lead-in'-dosering bestaande uit dagelijkse inname van één tablet cabotegravir van 30 mg en een placebo gedurende maximaal 5 weken, gevolgd door gebruik van intramusculaire (IM) injecties met cabotegravir (als enkelvoudige injectie van 600 mg, toegediend in maand 1, 2 en vervolgens elke 2 maanden) en dagelijks een tablet placebo. Deelnemers die gerandomiseerd werden om TDF/FTC te gebruiken, begonnen met oraal gebruik van TDF 300 mg/FTC 200 mg en placebo gedurende maximaal 5 weken, gevolgd door dagelijks oraal gebruik van TDF 300 mg/FTC 200 mg en gebruik van IM-injecties met placebo (3 ml van een 20% injecteerbare lipidenemulsie, toegediend in maand 1, 2 en vervolgens elke 2 maanden).

#### *HPTN 083*

HPTN 083 was een non-inferioriteitsonderzoek waarbij 4.566 cisgender mannen en transgender vrouwen die seks hebben met mannen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om

cabotegravir (n = 2.281) of TDF/FTC (n = 2.285) als geblindeerd geneesmiddel voor onderzoek te gebruiken tot week 153 van het onderzoek.

Op baseline was de mediane leeftijd van de deelnemers 26 jaar, 12% transgender vrouw, 72% niet blank, 67% < 30 jaar en < 1% ouder dan 60 jaar.

Het primaire eindpunt was de frequentie van incidente hiv-infecties onder deelnemers gerandomiseerd naar oraal cabotegravir en cabotegravir-injecties ten opzichte van oraal TDF/FTC (gecorrigeerd voor voortijdig stoppen). De primaire analyse toonde aan dat cabotegravir superieur was ten opzichte van TDF/FTC met een 66% lager risico op het oplopen van een incidente hiv-infectie, hazardratio (95% BI) 0,34 (0,18; 0,62); bij nader onderzoek bleek dat één van de infecties bij het gebruik van cabotegravir een prevalentie infectie was, met als gevolg dat het risico op een incidente infectie uiteindelijk 69% lager bleek te zijn dan bij gebruik van TDF/FTC (zie tabel 4).

**Tabel 4 Primaire werkzaamheidseindpunt: vergelijking van de frequentie van incidente hiv-infecties tijdens de gerandomiseerde fase bij HPTN 083 (mITT, uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek)**

	<b>Cabotegravir (N = 2.278)</b>	<b>TDF/FTC (N = 2.281)</b>	<b>P-waarde voor superioriteit</b>
Persoonsjaren	3.211	3.193	
Incidente hiv-1-infecties (incidentie per 100 persoonsjaren)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Hazardratio (95%-BI)	0,31 (0,16; 0,58)		P = 0,0003

<sup>1</sup> Na de primaire analyse vond er uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek plaats om beter in kaart te brengen wanneer de hiv-infecties waren opgetreden. Als gevolg werd voor één van de 13 incidente infecties bij cabotegravirgebruik vastgesteld dat het een prevalentie infectie was. De oorspronkelijke hazardratio (95% BI) uit de primaire analyse was 0,34 (0,18; 0,62).

Bevindingen uit alle subgroepanalyses waren in lijn met het algeheel beschermend effect, met een lagere frequentie van incidente hiv-infecties waargenomen onder gerandomiseerde deelnemers in de cabotegravirgroep ten opzichte van de gerandomiseerde deelnemers in de TDF/FTC-groep (zie tabel 5).

**Tabel 5 Frequentie van incidente hiv-1-infecties per subgroep bij HPTN 083 (mITT, uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek)**

<b>Subgroep</b>	<b>Cabotegravir incidentie per 100 persoonsja ren</b>	<b>Cabotegra vir persoonsja ren</b>	<b>TDF/FTC incidentie per 100 persoonsja ren</b>	<b>TDF/FT C persoonsj aren</b>	<b>HR (95% BI)</b>
<b>Leeftijd</b>					
< 30 jaar	0,47	2.110	1,66	1.987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 jaar	0,18	1.101	0,50	1.206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Geslacht</b>					
MSM	0,35	2.836	1,14	2.803	0,32 (0,16; 0,64)
TGV	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Ras (VS)</b>					
Zwart	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Niet zwart	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Regio</b>					
VS	0,26	1.528	1,33	1.504	0,21 (0,07; 0,60)

Latijns-Amerika	0,49	1.021	1,09	1.011	0,47 (0,17; 1,35)
Azië	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cisgender mannen die seks hebben met mannen

TGV = transgender vrouwen die seks hebben met mannen

#### HPTN 084

HPTN 084 was een superioriteitsonderzoek waarbij 3.224 cisgender vrouwen in een verhouding van 1:1 werden gerandomiseerd om cabotegravir (n = 1.614) of TDF/FTC (n = 1.610) als geblindeerde geneesmiddelen voor onderzoek te gebruiken tot week 153 van het onderzoek.

Op baseline was de mediane leeftijd van de deelnemers 25 jaar, > 99% niet blank, > 99% cisgender vrouw en 49% < 25 jaar, met een maximale leeftijd van 45 jaar.

Het primaire eindpunt was de frequentie van incidentie hiv-infecties onder deelnemers gerandomiseerd naar oraal cabotegravir en cabotegravir-injecties gerandomiseerde deelnemers ten opzichte van oraal TDF/FTC (gecorrigeerd voor voortijdig stoppen). De primaire analyse toonde aan dat cabotegravir superieur was ten opzichte van TDF/FTC met een 88% lager risico op het oplopen van een incidentie hiv-1-infectie, hazardratio (95% BI) 0,12 (0,05; 0,31); bij nader onderzoek bleek dat één van de infecties bij het gebruik van cabotegravir een prevalentie infectie was, met als gevolg dat het risico op een incidentie hiv-1-infectie uiteindelijk 90% lager bleek te zijn dan bij gebruik van TDF/FTC (zie tabel 6).

**Tabel 6 Primaire werkzaamheidseindpunt bij HPTN 084: vergelijking van de frequentie van incidentie hiv-infecties tijdens de gerandomiseerde fase (mITT, uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek)**

	<b>Cabotegravir (N = 1.613)</b>	<b>TDF/FTC (N = 1.610)</b>	<b>P-waarde voor superioriteit</b>
<u>Persoonsjaren</u>	1.960	1.946	
Incidentie hiv-1-infecties (incidentie per 100 persoonsjaren)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Hazardratio (95% BI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

<sup>1</sup> Na de primaire analyse vond er uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek plaats om beter in kaart te brengen wanneer de hiv-1-infecties waren opgetreden. Als gevolg hiervan werd voor één van de 4 incidentie hiv-1-infecties onder deelnemers die cabotegravir kregen, vastgesteld dat het een prevalentie infectie was. De oorspronkelijke, voor vroegtijdig stoppen gecorrigeerde, hazardratio (95% BI) uit de primaire analyse was 0,12 (0,05; 0,31).

Bevindingen uit vooraf geplande subgroep analyses waren in lijn met het algeheel beschermend effect, met een lagere frequentie van incidentie hiv-infecties waargenomen onder gerandomiseerde deelnemers in de cabotegravirgroep ten opzichte van de gerandomiseerde deelnemers in de TDF/FTC-groep (zie tabel 7).

**Tabel 7 Frequentie van incidentie hiv-1-infecties per subgroep bij HPTN 084 (mITT, uitgebreid retrospectief virologisch onderzoek)**

<b>Subgroep</b>	<b>Cabotegravir incidentie per 100 persoonsja ren</b>	<b>Cabotegra vir persoonsja ren</b>	<b>TDF/FTC incidentie per 100 persoonsja ren</b>	<b>TDF/FT C persoonsj aren</b>	<b>HR (95% BI)</b>
<b>Leeftijd</b>					

< 25 jaar	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 jaar	0,09	1.093	1,46	1.093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>BMI</b>					
< 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)

### Pediatri sche patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Apretude-tabletten bij kinderen jonger dan 12 jaar bij de preventie van hiv-1-infectie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van cabotegravir is vergelijkbaar tussen gezonde en met hiv geïnfecteerde proefpersonen; bij alle populaties zijn dezelfde absorptie, distributie, metabolisering en excretie waargenomen. De farmacokinetische variabiliteit van cabotegravir is matig. In fase I-onderzoeken met gezonde proefpersonen bleek het CVb% (*coefficient of variation*) voor de AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>tau</sub> tussen proefpersonen te variëren van 26% tot 34% bij de verschillende onderzoeken met gezonde proefpersonen. De variabiliteit binnen proefpersonen (CVw%) is lager dan de variabiliteit tussen proefpersonen.

**Tabel 8 Farmacokinetische parameters na oraal cabotegravir eenmaal daags bij volwassenen**

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5 <sup>e</sup> , 95 <sup>e</sup> percentiel) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (mcg•u/ml)	C <sub>max</sub> (mcg/ml)	C <sub>tau</sub> (mcg/ml)
Orale 'lead-in' <sup>3</sup>	30 mg eenmaal daags	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

<sup>1</sup> Farmacokinetische parameterwaarden waren gebaseerd op individuele post-hoc-schattingen uit populatiefarmacokinetische modellen voor proefpersonen in fase III-behandelonderzoeken.

<sup>2</sup> tau is het toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening.

<sup>3</sup> De farmacokinetische parameterwaarden voor de orale 'lead-in' weerspiegelen de steady state.

### Absorptie

Cabotegravir wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, met een mediane T<sub>max</sub> van 3 uur na de dosis voor de formulering als tablet. Met eenmaal daagse toediening wordt de farmacokinetische steady state binnen 7 dagen bereikt.

Cabotegravir kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De biologische beschikbaarheid van cabotegravir is onafhankelijk van de inhoud van de maaltijd: vetrijke maaltijden verhoogden de AUC<sub>(0-∞)</sub> van cabotegravir met 14% en verhoogden de C<sub>max</sub> met 14% in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Deze verhogingen zijn niet klinisch significant.

De absolute biologische beschikbaarheid van cabotegravir is niet vastgesteld.

### Distributie

Gebaseerd op in-vitro-gegevens bindt cabotegravir zich in hoge mate (> 99%) aan humane plasma-eiwitten. Na toediening van orale tabletten was het gemiddelde schijnbare orale distributievolume (V<sub>z</sub>/F) in plasma 12,3 l. Bij mensen was de geschatte V<sub>c</sub>/F van cabotegravir in plasma 5,27 l en was de V<sub>p</sub>/F 2,43 l. Deze volumeschattingen wijzen, samen met de aanname van een hoge biologische beschikbaarheid op enige distributie van cabotegravir naar de extracellulaire ruimte.

Cabotegravir is aanwezig in het vrouwelijke en mannelijke voortplantingsstelsel na een enkelvoudige IM-injectie van 600 mg, zoals waargenomen bij een onderzoek met gezonde deelnemers (n = 15). De mediane concentraties cabotegravir op Dag 3 (eerste afname van PK-weefselmonsters) waren

0,49 µg/ml in cervicaal weefsel, 0,29 µg/ml in cervicovaginaal vocht, 0,37 µg/ml in vaginaal weefsel, 0,32 µg/ml in rectaal weefsel en 0,69 µg/ml in rectaal vocht, die hoger zijn dan de in-vitro-PA-IC90.

*In vitro* was cabotegravir geen substraat van organische aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1, OATP2B1 en OATP1B3 of organische kationtransporteiwit (OCT1).

### Biotransformatie

Cabotegravir wordt primair gemetaboliseerd door UGT1A1 met een minder belangrijke UGT1A9-component. Cabotegravir is de belangrijkste stof die in plasma circuleert en vertegenwoordigt > 90% van de totale radiokoolstof in plasma. Na orale toediening bij mensen wordt cabotegravir primair geëlimineerd via metabolisme; de renale eliminatie van onveranderd cabotegravir is laag (< 1% van de dosis). Zevenenveertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden als onveranderd cabotegravir in de feces. Het is niet bekend of dit geheel of gedeeltelijk te wijten is aan niet-geabsorbeerd geneesmiddel of uitscheiding via de galwegen van het glucuronideconjugaat. Dit kan verder worden afgebroken voor de vorming van het moedermolecuul in het darmlumen. Cabotegravir werd waargenomen in duodenale galmonsters. De glucuronidemetaboliet was ook aanwezig in een aantal, maar niet alle, duodenale galmonsters. Zevenentwintig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als een glucuronidemetaboliet (75% van de urineradioactiviteit, 20% van de totale dosis).

Cabotegravir is geen klinisch relevante remmer van de volgende enzymen en transporteiwitten: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 en UGT2B17, P-gp, BCRP, galzoutexportpomp (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multigeneesmiddel- en toxine-extrusietransporteiwit (MATE) 1, MATE 2-K, multigeneesmiddelresistentie-eiwit (MRP) 2 of MRP4.

### Eliminatie

Cabotegravir heeft een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 41 uur en een schijnbare klaring (CL/F) van 0,21 l per uur.

### Polymorfismen

In een meta-analyse van onderzoeken met gezonde en met hiv geïnfecteerde proefpersonen hadden proefpersonen met UGT1A1-genotypen die zorgen voor een slechte metabolisering van cabotegravir, een 1,3- tot 1,5-voudige gemiddelde toename van de AUC,  $C_{max}$  en  $C_{tau}$  van steady-state cabotegravir in vergelijking met proefpersonen met genotypen die gepaard gaan met normale metabolisering via UGT1A1. Deze verschillen worden niet gezien als klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor proefpersonen met UGT1A1-polymorfismen.

### Bijzondere populaties

#### *Geslacht*

Populatiefarmacokinetische analyses toonden geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht.

#### *Ras*

Populatiefarmacokinetische analyses toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van ras.

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

Populatiefarmacokinetische analyses toonden geen klinisch relevant effect aan van BMI op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van BMI.

#### *Adolescenten*

Populatiefarmacokinetische analyses toonden geen klinisch relevante verschillen aan in blootstelling tussen de met hiv-1 geïnfecteerde adolescenten en met hiv-1 geïnfecteerde en niet met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen deelnemers uit het ontwikkelingsprogramma voor cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten met een lichaamsgewicht  $\geq 35$  kg.

**Tabel 9 Voorspelde farmacokinetische parameters na oraal cabotegravir eenmaal daags bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar ( $\geq 35$  kg)**

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5 <sup>e</sup> , 95 <sup>e</sup> percentiel) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Orale 'lead-in' <sup>c</sup>	30 mg eenmaal daags	193 (106, 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

<sup>a</sup> Farmacokinetische parameterwaarden waren gebaseerd op simulaties met een populatiefarmacokinetisch model in een virtuele met hiv-1 geïnfecteerde adolescente populatie met een lichaamsgewicht van 35 – 156 kg.

<sup>b</sup> tau is het toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening.

<sup>c</sup> Farmacokinetische parameterwaarden voor de orale 'lead-in' weerspiegelen de steady state.

De farmacokinetiek van cabotegravir bij kinderen die jonger zijn dan 12 jaar of minder dan 35 kg wegen is niet vastgesteld en er zijn voor deze populatie geen doseringsaanbevelingen vastgesteld voor cabotegravir.

#### *Ouderen*

Een populatiefarmacokinetische analyse van cabotegravir toonde geen klinisch relevant effect aan van leeftijd op de blootstelling aan cabotegravir. De farmacokinetische gegevens voor cabotegravir bij proefpersonen > 65 jaar zijn beperkt.

#### *Verminderde nierfunctie*

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min die niet gedialyseerd werden) en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij personen met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie (die niet gedialyseerd worden). Cabotegravir is niet onderzocht bij personen die gedialyseerd werden.

#### *Verminderde leverfunctie*

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij personen met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score A of B). Het effect van een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score C) op de farmacokinetiek van cabotegravir is niet onderzocht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogenese en mutagenese

Cabotegravir was niet mutageen of clastogeen bij in-vitro-testen in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren. Cabotegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten.

#### Onderzoeken naar reproductietoxicologie

Er werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij ratten die werden behandeld met cabotegravir bij orale doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag (> 20 keer de blootstelling bij mensen in de maximale aanbevolen dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) van 30 mg/dag voor oraal gebruik.



In een onderzoek op het gebied van embryo-foetale ontwikkeling was er geen sprake van nadelige uitkomsten voor de ontwikkeling na orale toediening van cabotegravir aan drachtige konijnen tot een maternale toxische dosis van 2.000 mg/kg/dag (0,66 keer de blootstelling bij mensen aan de orale MRHD) of aan drachtige ratten bij doses tot 1.000 mg/kg/dag (> 30 keer de blootstelling bij mensen aan de orale MRHD). Bij ratten werden veranderingen gezien in de groei van de foetus (lager lichaamsgewicht) bij een orale dosis van 1.000 mg/kg/dag. Onderzoeken bij drachtige ratten toonden aan dat cabotegravir via de placenta passeert en dat het kan worden aangetoond in foetaal weefsel.

Bij pre- en postnatale onderzoeken (PPN) bij ratten induceerde cabotegravir reproduceerbaar een vertraagde start van de worp en een toename van het aantal doodgeboorten en neonatale mortaliteit bij een orale dosis van 1.000 mg/kg/dag (> 30 keer de blootstelling bij mensen aan de orale MRHD). Een lagere dosis van 5 mg/kg/dag (ongeveer 10 keer de blootstelling bij mensen aan de orale MRHD) cabotegravir werd niet in verband gebracht met een vertraagde worp of neonatale mortaliteit. Bij onderzoeken met konijnen en ratten was er geen effect op de overleving wanneer de foetussen via keizersnede ter wereld kwamen. Gezien de blootstellingsverhouding is het niet bekend wat de relevantie is voor mensen.

#### Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses cabotegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (26 weken) en apen (39 weken). Er werden geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gezien bij ratten of apen die cabotegravir oraal kregen in doses tot respectievelijk 1.000 mg/kg/dag of 500 mg/kg/dag.

In een toxiciteitsonderzoek bij apen van 14 dagen en 28 dagen werden effecten op het maag-darmkanaal (verlies van lichaamsgewicht, braken, losse/waterige feces en matige tot ernstige dehydratie) gezien. Deze effecten kwamen door de plaatselijke (orale) toediening van het geneesmiddel en niet door systemische toxiciteit.

In een onderzoek van 3 maanden met ratten, waarbij cabotegravir werd toegediend via maandelijks subcutane (SC) injectie (maximaal 100 mg/kg/dosis), maandelijks IM-injectie (maximaal 75 mg/kg/dosis) of wekelijkse SC-injectie (100 mg/kg/dosis), werden geen bijwerkingen en geen nieuwe orgaanspecifieke toxiciteiten opgemerkt (bij blootstellingen > 49 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD van de IM-dosis van 600 mg).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Natriumzetmeelglycolaat  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flessen van wit HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) afgesloten met voor kinderen moeilijker te openen dop van polypropyleen met een IHS (*induction heat seal*)-inlage met een bekleding van polyethyleen. Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1760/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Italië

Filmomhulde tabletten

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Spanje

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het in de handel brengen van APRETUDE in een lidstaat dient de vergunninghouder de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma overeen te komen met de nationale bevoegde instantie.

Als aanvulling op standaard risicobeperkende maatregelen zijn de educatieve materialen erop gericht de risico's op hiv-seroconversie, resistentieontwikkeling en medicatiefouten, waaronder therapieontrouw bij personen die Apretude gebruiken, te verminderen door de bewustwording ten aanzien van deze risico's te vergroten en voorschrijvers en personen met een verhoogd risico van behulpzame informatie te voorzien.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar APRETUDE op de markt wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en personen met een verhoogd risico van wie verwacht wordt dat zij APRETUDE voorschrijven en/of gebruiken, toegang hebben tot/voorzien worden van de volgend educatief pakket, bestaande uit het volgende:

- Handleiding voor voorschrijvers
- Handleiding voor personen met een verhoogd risico
- Checklist voor voorschrijvers
- Herinneringskaart voor personen met een verhoogd risico

Hieronder staat een overzicht van kernboodschappen van de aanvullende risicobeperkende maatregelen voor APRETUDE als profylaxe vóór blootstelling ('pre-exposure prophylaxis', PrEP).

**De handleiding voor voorschrijvers zal de volgende onderdelen bevatten:**

- Informatie over het gebruik van APRETUDE als profylaxe vóór blootstelling als onderdeel van een algemene hiv-1-infectiepreventiestrategie, die ook toepassing van andere maatregelen voor hiv-1-preventie omvat (zoals bijv. kennis van de hiv-1-status, regelmatig testen op andere seksueel overdraagbare infecties, condoomgebruik).
- Een herinnering dat APRETUDE alleen moet worden gebruikt ter verlaging van het risico op het oplopen van hiv-1 bij personen van wie bevestigd is dat zij hiv-negatief zijn.
- Een vermelding dat de hiv-negatieve status van personen opnieuw bevestigd moet worden bij elk injectiebezoek tijdens het gebruik van APRETUDE als profylaxe vóór blootstelling.
- Een vermelding dat de hiv-1-status opnieuw bevestigd moet worden als er klinische symptomen overeenkomend met een acute virusinfectie aanwezig zijn en er recente (< 1 maand) blootstelling aan hiv-1 wordt vermoed.
- Informatie over het mogelijke risico op het ontwikkelen van resistentie tegen APRETUDE als een persoon voor of tijdens het gebruik van APRETUDE of na stopzetting van het gebruik van Apretude hiv-1 oploopt.
- Vermelding van het belang van het beginnen met antiretrovirale therapie (ART) in geval van opgelopen hiv-1 bij personen met een vermoede of bevestigde hiv-1-diagnose.
- Een vermelding dat APRETUDE geen volledig ART-regime voor de behandeling van hiv-1 vormt en dat er hiv-resistentiemutaties zijn verschenen bij personen met een niet-aangetoonde hiv-1-infectie die enkel APRETUDE gebruikten.

- Een vermelding dat na stopzetting van het gebruik van injecties met APRETUDE alternatieve niet-langwerkende vormen van PrEP overwogen moeten worden voor personen die nog steeds een verhoogd risico hebben om hiv op te lopen en dat het gebruik daarvan binnen 2 maanden na de laatste injectie met APRETUDE moet worden gestart.
- Een vermelding dat het belangrijk is dat personen met een verhoogd risico periodiek begeleid worden om zich strikt te houden aan het aanbevolen toedienings-/afsprakenschema voor APRETUDE, teneinde het risico op het oplopen van hiv-1 en mogelijke resistentieontwikkeling te verlagen.

**De checklist voor voorschrijvers zal geheugensteuntjes bevatten met betrekking tot beoordelingen en begeleiding tijdens het eerste bezoek en vervolfbezoeken, waaronder:**

- Om bij elk injectiebezoek de hiv-1-negatieve status opnieuw te bevestigen teneinde het risico op ontwikkeling van resistentie tegen APRETUDE te minimaliseren.
- Om de hiv-1-status opnieuw te bevestigen als er klinische symptomen overeenkomend met een acute virusinfectie aanwezig zijn en er recente (< 1 maand) blootstelling aan hiv-1 wordt vermoed.
- Om met antiretrovirale therapie (ART) te beginnen in geval van opgelopen hiv-1 bij personen met een vermoede of bevestigde hiv-1-diagnose.
- Om te bespreken en te herhalen hoe belangrijk het is dat de persoon zich trouw houdt aan het aanbevolen toedienings-/afsprakenschema voor APRETUDE, om zo het risico op het oplopen van hiv-1 en mogelijke resistentieontwikkeling te verlagen.
- Om samen te vatten en te herhalen dat gebruik van APRETUDE als profylaxe vóór blootstelling onderdeel is van een algemene hiv-1-infectie preventiestrategie, die ook toepassing van andere maatregelen voor hiv-1-preventie omvat (zoals bijv. kennis van de hiv-1-status, regelmatig testen op andere seksueel overdraagbare infecties, condoomgebruik).
- Om na stopzetting van het gebruik van injecties met APRETUDE alternatieve niet-langwerkende vormen van PrEP te overwegen voor personen die nog steeds een verhoogd risico hebben om hiv op te lopen, waarvan het gebruik binnen 2 maanden na de laatste injectie met APRETUDE moet worden gestart.

**De handleiding voor personen met een verhoogd risico zal de volgende onderdelen bevatten:**

Belangrijke informatie waar personen met een verhoogd risico van op de hoogte moeten zijn voor en tijdens het gebruik van APRETUDE en na stopzetting van het gebruik van APRETUDE, waaronder:

- Dat gebruik van APRETUDE als profylaxe vóór blootstelling onderdeel moet zijn van een algemene hiv-1-infectiepreventiestrategie, die ook toepassing van andere maatregelen voor hiv-1-preventie omvat (zoals bijv. kennis van de hiv-1-status, regelmatig testen op andere seksueel overdraagbare infecties, condoomgebruik).
- Dat APRETUDE alleen moet worden gebruikt ter verlaging van het risico op het oplopen van hiv-1 bij personen van wie bevestigd is dat zij hiv-negatief zijn.
- Dat de hiv-negatieve status van de persoon opnieuw bevestigd moet worden bij elk injectiebezoek tijdens het gebruik van APRETUDE als profylaxe vóór blootstelling.
- Dat het belangrijk is om het de arts te vertellen als de persoon recente (< 1 maand) blootstelling aan hiv-1 vermoedt.
- Dat APRETUDE als monotherapie geen volledig regime voor de behandeling van hiv-1 vormt.
- Dat de persoon zich trouw moet houden aan het aanbevolen toedienings-/afsprakenschema om het risico op het oplopen van hiv-1 en mogelijke resistentieontwikkeling te verlagen.
- Dat na stopzetting van het gebruik van APRETUDE andere niet-langwerkende vormen van PrEP overwogen zullen worden als de persoon dan nog steeds een verhoogd risico heeft om hiv op te lopen.

**De herinneringskaart voor personen met een verhoogd risico zal de volgende onderdelen bevatten:**

- De datum van het volgende injectiebezoek waarbij de persoon APRETUDE zal krijgen.
- Een herinnering dat het belangrijk is dat de persoon zich trouw houdt aan het aanbevolen toedienings-/afsprakenschema om zo het risico op het oplopen van hiv-1 en mogelijke resistentieontwikkeling te verlagen.
- Een herinnering dat gebruik van APRETUDE als profylaxe vóór blootstelling onderdeel is van een algemene hiv-1-infectie preventiestrategie, die ook toepassing van andere maatregelen voor hiv-1-preventie omvat (zoals bijv. kennis van de hiv-1-status, regelmatig testen op andere seksueel overdraagbare infecties, condoomgebruik).

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS – INJECTIE VAN 600 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Apretude 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
cabotegravir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 600 mg cabotegravir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat daarnaast: mannitol, polysorbaat 20, macrogol en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Inhoud: 1 injectieflacon

Inhoud: 25 injectieflacons

3 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Hier openen

Voor intramusculair gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet in de vriezer bewaren

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON – INJECTIE VAN 600 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Apretude 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
cabotegravir  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

3 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS - TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Apretude 30 mg filmomhulde tabletten  
cabotegravir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cabotegravir (als natrium).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat (zie bijsluiter voor meer informatie)

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1760/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

apretude

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES ETIKET - TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Apretude 30 mg filmomhulde tabletten  
cabotegravir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cabotegravir (als natrium).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1760/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Apretude 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte cabotegravir**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Apretude en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Apretude en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Apretude bevat de werkzame stof cabotegravir. Cabotegravir hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die integraseremmers (INI's) worden genoemd.

Dit middel wordt gebruikt om een hiv-1-infectie te helpen voorkomen bij volwassenen en jongeren met een gewicht van ten minste 35 kg die een verhoogd risico op infectie hebben. Dit heet **profylaxe vóór blootstelling: PrEP (pre-exposure prophylaxis)** (zie rubriek 2).

Dit middel moet gebruikt worden in combinatie met maatregelen voor veiligere seks, zoals het gebruik van condooms.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent **allergisch** (*overgevoelig*) voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **hiv-positief** of u weet niet of u hiv-positief bent. Dit middel kan uw risico om hiv op te lopen alleen helpen verlagen voordat u geïnfecteerd bent. U **moet zich laten testen** om te controleren of u hiv-negatief bent voordat u dit middel gaat gebruiken.
- U **gebruikt een van de volgende geneesmiddelen**:
  - *carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital* (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van epileptische aanvallen)
  - *rifampicine of rifapentine* (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).

Deze geneesmiddelen verminderen de werking van dit middel door de hoeveelheid ervan in het bloed te verlagen.

➔ Als u denkt dat een van deze punten op u van toepassing is of als u daarover twijfelt, **vertel dat dan uw arts.**

## Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Gebruik van dit middel alleen zal niet noodzakelijkerwijs voorkomen dat u een hiv-infectie oploopt.

Hiv wordt verspreid via seksueel contact met iemand die hiv-positief is of door overdracht van geïnfecteerd bloed. Hoewel dit middel de kans verkleint dat u geïnfecteerd wordt, kunt u nog steeds hiv oplopen wanneer u dit middel gebruikt.

Om uw kans op het oplopen van hiv verder te verkleinen, moet u ook andere maatregelen nemen:

- **Laat u testen** op andere seksueel overdraagbare infecties wanneer uw arts u vertelt om dat te doen. Deze infecties maken het voor hiv makkelijker om u te infecteren.
- **Gebruik een condoom** bij orale seks en bij seks waarbij penetratie plaatsvindt.
- Deel en hergebruik geen naalden of andere benodigdheden voor injecties of drugsgebruik.
- Deel geen persoonlijke artikelen waar bloed of lichaamsvloeistoffen op kunnen zitten (zoals scheermesjes of tandenborstels).

Praat met uw arts over de extra voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om de kans op het oplopen van hiv verder te verkleinen.

Verlaag het risico op het oplopen van hiv:

Er bestaat een risico op resistentie tegen dit geneesmiddel als u geïnfecteerd raakt met hiv. Dit betekent dat het geneesmiddel niet in staat zal zijn een hiv-infectie te voorkomen. Om het risico op resistentie te minimaliseren en infectie met hiv te voorkomen, is het belangrijk dat u het volgende doet:

- **kom naar uw geplande afspraken** om uw injectie met dit middel te krijgen. Neem contact op met uw arts als u erover denkt met de behandeling te stoppen, omdat uw risico op het oplopen van een hiv-infectie daardoor kan toenemen. Als u stopt of te laat bent voor het krijgen van uw injectie met dit middel, moet u andere geneesmiddelen gebruiken of voorzorgsmaatregelen nemen om uw risico op het oplopen van hiv en mogelijke ontwikkeling van virale resistentie te verlagen.
- **laat u testen op hiv** wanneer uw arts het u vertelt. U moet regelmatig getest worden om er zeker van te zijn dat u hiv-negatief blijft tijdens het gebruik van dit middel.
- **vertel het uw arts onmiddellijk** als u denkt dat u een hiv-infectie heeft opgelopen (u kunt dan een griepachtige ziekte krijgen). Uw arts zal misschien extra testen willen doen om er zeker van te zijn dat u nog steeds hiv-negatief bent.

### De injectie met Apretude is een langwerkend geneesmiddel

Als u stopt met de injecties zal cabotegravir na uw laatste injectie tot wel 12 maanden of langer in uw lichaam aanwezig zijn, **maar dit zal niet voldoende zijn om u tegen infectie te beschermen.**

Het is belangrijk dat u naar uw geplande afspraken voor de toediening van de injectie met dit middel komt. Overleg met uw arts als u erover denkt om met PrEP te stoppen.

Zodra u met de injecties met dit middel stopt, moet u misschien andere geneesmiddelen gaan gebruiken om uw risico op het oplopen van een hiv-infectie te verlagen, of andere voorzorgsmaatregelen nemen voor veilige seks.

### Leverproblemen

Vertel het uw arts als u leverproblemen heeft. Misschien moet u dan extra goed in de gaten gehouden worden. (Zie ook 'Soms voorkomende bijwerkingen' in rubriek 4).

### Jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal uw geestelijke gezondheid met u bespreken vóór en tijdens het gebruik van dit middel. Vertel het uw arts als u geestelijke gezondheidsproblemen heeft. Misschien moet u dan extra goed in de gaten gehouden worden (*Zie ook rubriek 4*).

### Allergische reactie

Apretude bevat cabotegravir, dit is een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een *overgevoeligheidsreactie* wordt genoemd. U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn als u dit middel krijgt.

→ **Lees de informatie** onder ‘Mogelijke bijwerkingen’ in rubriek 4 van deze bijsluiter.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen, of jongeren die minder dan 35 kg wegen, omdat het niet is onderzocht bij deze personen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Apretude nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken, waaronder vrij verkrijgbare geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts.

Een aantal geneesmiddelen kunnen de werking van dit middel beïnvloeden of het waarschijnlijker maken dat u bijwerkingen krijgt. Dit middel kan ook de manier beïnvloeden waarop andere geneesmiddelen werken.

**Dit middel mag niet worden toegediend** samen met bepaalde andere geneesmiddelen die de werking ervan kunnen beïnvloeden (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?’ in rubriek 2).

Deze geneesmiddelen omvatten:

- *carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital* (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van epileptische aanvallen).
- *rifampicine of rifapentine* (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).

**Vertel het uw arts** als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **rifabutine** (voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose). Misschien moet u dan vaker een injectie met dit middel krijgen.

→ **Vertel het uw arts of apotheker** als u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts kan besluiten dat u extra controles nodig heeft.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

#### Zwangerschap

Apretude wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend welk effect dit middel heeft op zwangerschap. Vertel het uw arts als u zwanger kunt worden, als u zwanger wilt worden of als u zwanger raakt. Stop niet met het komen naar uw afspraken om dit middel toegediend te krijgen zonder dat met uw arts te bespreken. Uw arts zal een afweging maken tussen het voordeel voor u en het risico voor uw baby dat beginnen/doorgaan met dit middel met zich meebrengt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of de stoffen in dit middel in de moedermelk kunnen komen. Maar cabotegravir zou nog tot 12 maanden na de laatste injectie met dit middel in de moedermelk terecht kunnen komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal een afweging maken tussen de voordelen en risico's van borstvoeding geven voor u en uw baby.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt duizelig worden van dit middel en andere bijwerkingen krijgen waardoor u minder gaat opletten.

→ **Rijd niet en gebruik geen machines**, behalve als u zeker weet dat u geen last van deze bijwerkingen heeft.

### 3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Dit middel wordt gegeven als een injectie van 600 mg. Een verpleegkundige of arts injecteert dit middel in uw bilspier.

**U moet een negatieve hiv-test hebben** voordat u dit middel krijgt toegediend.

Uw eerste en tweede dosis van dit middel worden toegediend met een tussenpoos van 1 maand. Na de tweede dosis krijgt u dit middel elke 2 maanden toegediend als een enkele injectie.

Voordat u met de behandeling met injecties met dit middel begint, kunnen u en uw arts besluiten dat u eerst tabletten cabotegravir gaat innemen (dit wordt een *orale aanlooperperiode* genoemd). De aanlooperperiode biedt de kans om te beoordelen of het verder gaan met injecties geschikt is.

Als u besluit om de behandeling met tabletten te beginnen:

- Moet u één tablet van 30 mg eenmaal daags ongeveer één maand lang innemen.
- Moet uw eerste injectie worden toegediend op de dag dat u uw laatste tablet inneemt of uiterlijk 3 dagen daarna.
- Krijgt u daarna elke 2 maanden een injectie toegediend.

### Injectieschema voor toediening om de 2 maanden

Wanneer	Welk geneesmiddel
Eerste en tweede injectie met een tussenpoos van een maand	Apretude 600 mg
Vanaf de derde injectie, om de twee maanden	Apretude 600 mg

### Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Het is niet waarschijnlijk dat u te veel krijgt, omdat een arts of verpleegkundige u dit geneesmiddel toedient. Vertel het de arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt en u zult dan behandeld worden zoals nodig is.

### Als u een injectie met dit middel mist

**Neem direct contact op met uw arts** om een nieuwe afspraak te maken.

Het is belangrijk dat u naar uw reguliere geplande afspraken komt om uw injectie te krijgen en uw risico op het oplopen van hiv te verlagen (zie rubriek 2). Neem contact op met uw arts als u erover denkt om met dit middel te stoppen.

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u uw injectie met dit middel niet op het gebruikelijke tijdstip kunt krijgen. Uw arts kan u aanraden in plaats daarvan tabletten cabotegravir te gebruiken tot u weer een injectie met dit middel kunt krijgen.

**Stop niet met de injecties met dit middel zonder advies van uw arts.**

Blijf doorgaan met de injecties met dit middel zolang uw arts u dit aanraadt. Stop niet met het gebruik tenzij uw arts u dit adviseert. Als u stopt en u nog steeds een verhoogd risico heeft om hiv op te lopen, moet uw arts u binnen 2 maanden na uw laatste injectie met dit middel laten beginnen met een ander PrEP-middel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Allergische reacties**

Dit middel bevat cabotegravir, een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoelheidsreactie wordt genoemd.

Als u een van de volgende klachten krijgt:

- huiduitslag
- een hoge temperatuur (*koorts*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwelling, soms van het gezicht of de mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- pijnlijke spieren of gewrichten.

→ **Ga onmiddellijk naar een arts.** Uw arts kan besluiten tests uit te voeren op uw lever, nieren of bloed en kan u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit middel.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- diarree
- reacties op de injectieplaats:
  - zeer vaak: pijn en ongemak, een harde zwelling (induratie) of knobbel (nodule)
  - vaak: roodheid (erytheem), jeuk (pruritus), zwelling, warmte, doof gevoel (anesthesie) of blauwe plekken (dit kan bestaan uit verkleuring of een bloedingstorting onder de huid)
  - soms: ophoping van pus (abces)
- koorts (pyrexie)
- veranderingen van gemeten leverfunctiewaarden (transaminase verhoogd) bij bloedonderzoek

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- depressie
- angst
- abnormale dromen
- moeite met slapen (insomnia)
- duizeligheid
- misselijkheid (nausea)
- braken
- maagpijn (buikpijn)

- winderigheid (flatulentie)
- huiduitslag (rash)
- spierpijn (myalgie)
- gebrek aan energie (vermoeidheid)
- algemeen gevoel van onwelbevinden (malaise)

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- zelfmoordpoging
- zelfmoordgedachten (vooral bij personen die eerder een depressie of geestelijke gezondheidsproblemen hebben gehad)
- allergische reactie (hypersensitiviteit)
- galbulten (urticaria)
- zwelling (angio-oedeem), soms van het gezicht of mond, waardoor u moeilijk kunt ademen
- zich slaperig voelen (sommolentie)
- gewichtstoename
- licht gevoel in het hoofd tijdens of na een injectie (vasovagale reacties). Hierdoor kunt u flauwvallen.
- leverschade (hepatotoxiciteit). Verschijnselen zijn onder andere een gele verkleuring van de huid en het oogwit, verlies van eetlust, jeuk, gevoeligheid van de maag, licht gekleurde ontlasting of ongebruikelijk donkere urine
- toename van bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen, te zien bij bloedonderzoek

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De arts of verpleegkundige is verantwoordelijk voor de juiste bewaring van dit geneesmiddel.

Niet in de vriezer bewaren.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cabotegravir.

Elke injectieflacon van 3 ml bevat 600 mg cabotegravir.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Mannitol (E421)
- Polysorbaat 20 (E432)
- Macrogol (E1521)
- Water voor injecties

**Hoe ziet Apretude eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Cabotegravir is een witte tot lichtroze suspensie, geleverd in een bruine glazen injectieflacon met een rubber stop en een aluminium verzegeling met een kunststof flip-off-dop.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nederland

**Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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@viihealthcare.com

**Nederland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España****Polska**



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

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

**France**

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

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.vi.pt@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Ireland**

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

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

# Apretude

**600 mg**


suspensie voor injectie  
met verlengde afgifte

## **Cabotegravir**

Voor intramusculair gebruik

**Instructies voor gebruik**



<p><b>Overzicht</b></p> <p>Bij elk bezoek is één injectie vereist; cabotegravir 3 ml (600 mg).</p> <p>Cabotegravir is een suspensie die niet meer verdund of gereconstitueerd hoeft te worden.</p> <p>Cabotegravir is uitsluitend bestemd voor intramusculair gebruik. Het moet in het gluteale gebied toegediend worden.</p> <p><b>Let op:</b> aanbevolen wordt het ventrogluteale gebied te gebruiken.</p>
<p> <b>Informatie met betrekking tot bewaren</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De bewaarcondities staan op de verpakking.</li> </ul> <p><b>Niet</b> in de vriezer bewaren.</p>
<p><b>Voor het voorbereiden van de injectie</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Luer-Lock spuit (5 ml)</li> <li>• 1 Luer-Lock aspiratiennaald of -aspiratiehulpmiddel (om de suspensie mee op te trekken)</li> </ul>
<p><b>Voor het toedienen van de injectie</b></p>

- 1 extra Luer-Lock naald (gebruik indien beschikbaar een veiligheidsnaald) van 23 gauge, 1,5 inch

Houd rekening met de bouw van de persoon en gebruik uw medische beoordeling voor de selectie van de juiste lengte voor de injectienaald is.

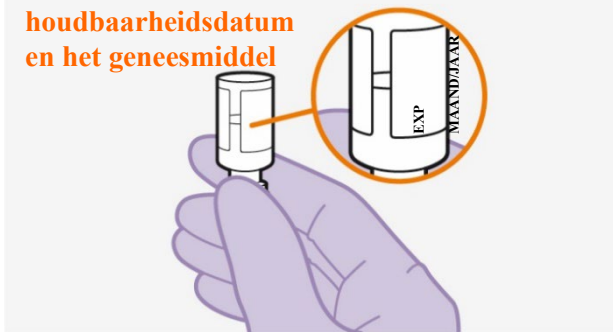
## U heeft verder het volgende nodig:

- Niet steriele handschoenen
- 2 alcoholdoekjes
- 1 stukje gaas
- Een geschikte naaldencontainer

## Vorbereiding

### 1. Inspecteer de injectieflacon

Controleer de uiterste  
houdbaarheidsdatum  
en het geneesmiddel



- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum.  
**Niet** gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.
- Inspecteer de injectieflacon. Gebruik het product niet als u vreemde deeltjes kunt zien.

**Let op:** het glas van de injectieflacon met cabotegravir heeft een bruine tint.

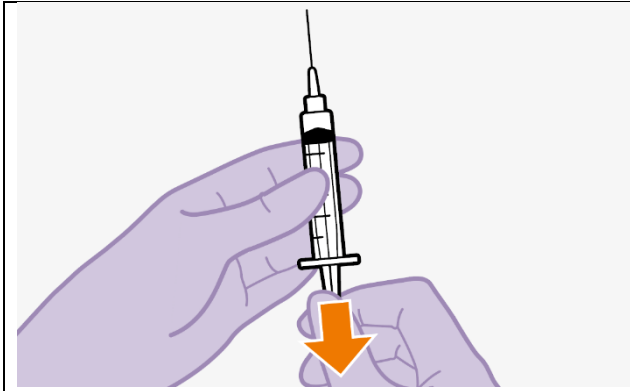
### 2. Schud krachtig



- Houd de injectieflacon stevig vast en schud krachtig gedurende 10 seconden, zoals weergegeven.
- Draai de injectieflacon om en controleer de resuspensie. Die moet er uniform uitzien. Schud de injectieflacon opnieuw als de suspensie niet uniform is.
- Het is normaal om kleine luchtbelletjes te zien.
- Haal de dop van de injectieflacon.
- Reinig de rubberen stop met een alcoholdoekje.

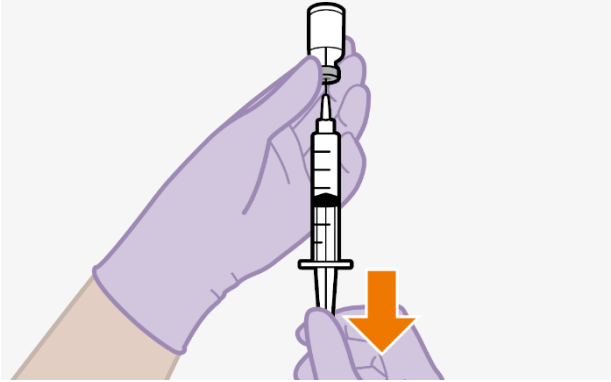
**Zorg ervoor dat niets** in aanraking komt met de rubberen stop nadat u die heeft gereinigd.

### 3. Maak de injectiespuit en naald klaar



- Ga volgens lokale richtlijnen verder met het voorbereiden van de injectie.
- Bijvoorbeeld: bevestig de aspiratiennaald op de injectiespuit.
- Het wordt aanbevolen om 1 ml lucht in de injectieflacon te injecteren om het mogelijk te maken het benodigde volume op te trekken.

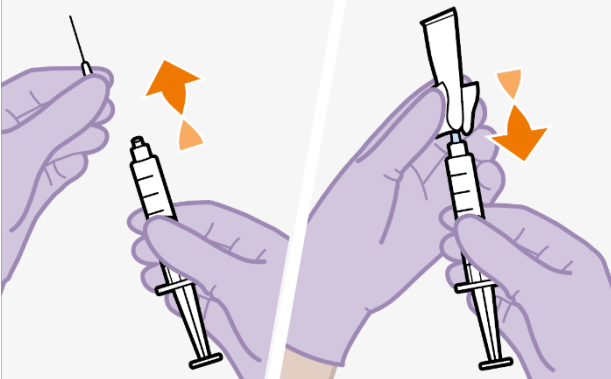
#### 4. Trek langzaam de dosis op



- Keer de injectiespuit en injectieflacon om en trek langzaam zoveel mogelijk vloeistof op in de injectiespuit. Mogelijk is er meer vloeistof dan de dosishoeveelheid.

**Let op:** controleer of de suspensie er uniform uitziet en wit tot lichtroze van kleur is.

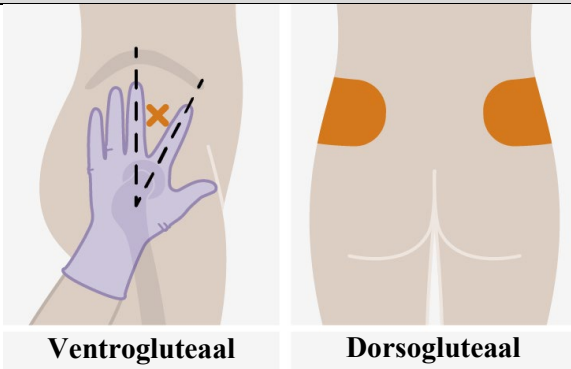
#### 5. Bevestig de injectienaald



- Open de verpakking van de naald gedeeltelijk om de naaldbasis bloot te leggen.
- Houd de injectiespuit rechtop en draai de injectiespuit stevig op de injectienaald.
- Bevestig de injectienaald.
- Verwijder de verpakking van de naald.

### Injectie

#### 6. Bereid de injectieplaats voor

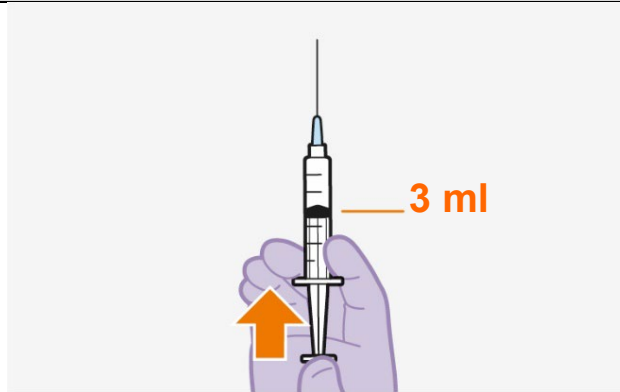


De injecties moeten in het gluteale gebied toegediend worden. Selecteer een van de volgende gebieden voor de injectie:

- Ventrogluteaal (aanbevolen)
- Dorsogluteaal (bovenste buitenkwadrant)

**Let op:** uitsluitend voor gluteaal intramusculair gebruik.  
**Niet** intraveneus injecteren.

## 7. Verwijder extra vloeistof



- Trek de dop van de injectienaald.
- Houd de injectiespuit vast met de naald omhoog. Duw de zuiger tot de dosis van 3 ml om extra vloeistof en eventuele luchtbelletjes te verwijderen.

**Let op:** reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen aan de lucht voordat u verdergaat.

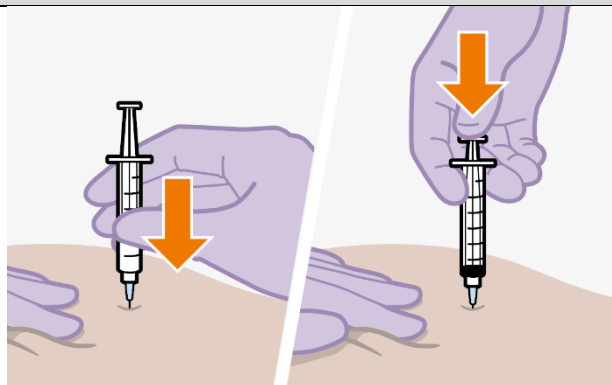
## 8. Trek de huid strak



Gebruik de z-injectietechniek om het lekken van geneesmiddel van de injectieplaats zoveel mogelijk te voorkomen.

- Trek de huid boven de injectieplaats stevig weg en verplaats het met ongeveer 2,5 cm (1 inch).
- Houd het op deze plaats voor de injectie.

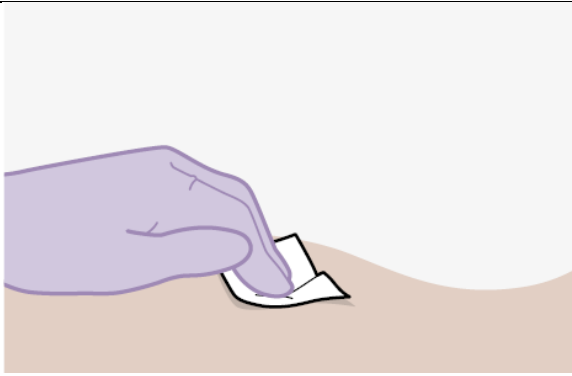
## 9. Injecteer de dosis



- Breng de naald volledig in of diep genoeg om de spier te bereiken.
- Blijf de huid strak trekken en duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden.
- Zorg ervoor dat de injectiespuit leeg is.
- Trek de naald terug en laat de strakgetrokken huid direct los.

## 10. Controleer de injectieplaats





- Oefen druk uit op de injectieplaats met een stukje gaas.
  - Een pleister kan worden gebruikt als er sprake is van een bloeding.
  - Voer de gebruikte naalden, injectiespuit en injectieflacon af volgens de plaatselijke wetgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.
- ▮ Masseer het gebied **niet**.

## Vragen en antwoorden

**1. Is het veilig om de injectieflacon sneller op kamertemperatuur te brengen als de verpakking in de koelkast bewaard is?**

U moet ten minste 15 minuten wachten voordat u de injectie gaat toedienen. Zo kan het geneesmiddel op kamertemperatuur komen.

Het is het beste de injectieflacon op een natuurlijke manier op kamertemperatuur te laten komen. U kunt wel de warmte van uw handen gebruiken om de opwarmtijd te versnellen, maar zorg ervoor dat de injectieflacon niet warmer wordt dan 30 °C.

Gebruik geen andere verwarmingsmethoden.

**2. Hoelang kan het geneesmiddel in de injectiespuit blijven?**

Het is het beste om het (op kamertemperatuur gekomen) geneesmiddel zo snel mogelijk na het optrekken te injecteren. Het geneesmiddel mag echter tot maximaal 2 uur in de injectiespuit blijven voordat het geïnjecteerd wordt.

Als het geneesmiddel langer dan 2 uur in de injectiespuit heeft gezeten, moeten de gevulde injectiespuit en de naald weggegooid worden.

**3. Waarom moet ik lucht injecteren in de injectieflacon?**

Het injecteren van 1 ml lucht in de injectieflacon zorgt ervoor dat het makkelijker is de dosis in de injectiespuit op te trekken.

Zonder de lucht stroomt misschien wat vloeistof onbedoeld terug in de injectieflacon, waardoor er minder in de injectiespuit zit dan de bedoeling is.

**4. Waarom wordt de ventrogluteale wijze van toediening aanbevolen?**

De ventrogluteale benadering, in de gluteus medius spier, wordt aanbevolen, omdat die zich niet in de buurt van grote zenuwen en bloedvaten bevindt. Dorsogluteale toediening in de gluteus maximus spier is aanvaardbaar als de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hieraan de voorkeur geeft. De injectie mag op geen enkele andere plaats worden toegediend.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Apretude 30 mg filmomhulde tabletten** cabotegravir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Apretude en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Apretude en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Apretude bevat de werkzame stof cabotegravir. Cabotegravir hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die integraseremmers (INI's) worden genoemd.

Dit middel wordt gebruikt om een hiv-1-infectie te helpen voorkomen bij volwassenen en jongeren met een gewicht van ten minste 35 kg die een verhoogd risico op infectie hebben. Dit heet **profylaxe vóór blootstelling: PrEP (pre-exposure prophylaxis)** (zie rubriek 2).

Dit middel moet gebruikt worden in combinatie met maatregelen voor veiligere seks, zoals het gebruik van condooms.

Uw arts kan u aanraden om tabletten van dit middel in te nemen voordat u voor de eerste keer een injectie met dit middel krijgt (dit wordt een *orale aanlooperperiode* genoemd, zie rubriek 3).

Als u injectie met dit middel krijgt, maar u bent niet in staat uw injectie te ontvangen, kan uw arts u ook aanraden in plaats daarvan tabletten van dit middel te gebruiken tot u weer in staat bent om een injectie met dit middel te ontvangen (zie rubriek 3).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent **allergisch** (*overgevoelig*) voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **hiv-positief** of u weet niet of u hiv-positief bent. Dit middel kan uw risico om hiv op te lopen alleen helpen verlagen voordat u geïnfecteerd bent. **U moet zich laten testen** om te controleren of u hiv-negatief bent voordat u dit middel gaat gebruiken.
- U **gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:**

- *carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital* (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van epileptische aanvallen).
- *rifampicine of rifapentine* (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).

Deze geneesmiddelen verminderen de werking van dit middel door de hoeveelheid ervan in het bloed te verlagen.

➔ Als u denkt dat een van deze punten op u van toepassing is of als u daarover twijfelt, **vertel dat dan uw arts.**

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Gebruik van dit middel alleen zal niet noodzakelijkerwijs voorkomen dat u een hiv-infectie oploopt.

Hiv wordt verspreid via seksueel contact met iemand die hiv-positief is of door overdracht van geïnfecteerd bloed. Hoewel dit middel de kans verkleint dat u geïnfecteerd wordt, kunt u nog steeds hiv oplopen wanneer u dit middel gebruikt.

Om uw kans op het oplopen van hiv verder te verkleinen, moet u ook andere maatregelen nemen:

- **Laat u testen** op andere seksueel overdraagbare infecties wanneer uw arts u vertelt om dat te doen. Deze infecties maken het voor hiv makkelijker om u te infecteren.
- **Gebruik een condoom** bij orale seks en bij seks waarbij penetratie plaatsvindt.
- Deel en hergebruik geen naalden of andere benodigdheden voor injecties of drugsgebruik.
- Deel geen persoonlijke artikelen waar bloed of lichaamsvloeistoffen op kunnen zitten (zoals scheermesjes of tandenborstels).

Praat met uw arts over de extra voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om de kans op het oplopen van hiv verder te verkleinen.

Verlaag het risico op het oplopen van hiv:

Er bestaat een risico op resistentie tegen dit geneesmiddel als u geïnfecteerd raakt met hiv. Dit betekent dat het geneesmiddel niet in staat zal zijn een hiv-infectie te voorkomen. Om het risico op resistentie te minimaliseren en infectie met hiv te voorkomen, is het belangrijk dat u het volgende doet:

- **neem uw tabletten van dit middel elke dag in** om uw risico te verlagen, dus niet alleen wanneer u denkt dat u risico heeft gelopen om geïnfecteerd te raken met hiv. Mis geen dosis van dit middel en stop niet met het innemen van dit middel. Het missen van een dosis kan uw risico op het oplopen van een hiv-infectie verhogen.
- **laat u testen op hiv** wanneer uw arts u het vertelt. U moet regelmatig getest worden er zeker van te zijn dat u hiv-negatief blijft tijdens het gebruik van dit middel.
- **vertel het uw arts onmiddellijk** als u denkt dat u misschien een hiv-infectie heeft opgelopen (u kunt dan een griepachtige ziekte krijgen). Uw arts zal misschien extra testen willen doen om er zeker van te zijn dat u nog steeds hiv-negatief bent.

### Leverproblemen

Vertel het uw arts als u leverproblemen heeft. Misschien moet u dan extra goed in de gaten gehouden worden. (Zie ook 'Soms voorkomende bijwerkingen' in rubriek 4).

### Jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal uw geestelijke gezondheid met u bespreken vóór en tijdens het gebruik van dit middel. Vertel het uw arts als u geestelijke gezondheidsproblemen heeft. Misschien moet u dan extra goed in de gaten gehouden worden (*Zie ook rubriek 4*).

### Allergische reactie

Apretude bevat cabotegravir, dit is een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een *overgevoeligheidsreactie* wordt genoemd. U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn tijdens uw gebruik van dit middel.

→ **Lees de informatie** onder ‘Mogelijke bijwerkingen’ in rubriek 4 van deze bijsluiters.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen of jongeren die jonger zijn dan 12 jaar of minder dan 35 kg wegen, omdat het niet is onderzocht bij deze personen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Apretude nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken, waaronder vrij verkrijgbare geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts.

Een aantal geneesmiddelen kunnen de werking van dit middel beïnvloeden of het waarschijnlijker maken dat u bijwerkingen krijgt. Dit middel kan ook de manier beïnvloeden waarop andere geneesmiddelen werken..

**Dit middel mag niet worden gebruikt** samen met bepaalde andere geneesmiddelen die de werking ervan kunnen beïnvloeden (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’ in rubriek 2). Deze geneesmiddelen omvatten:

- *carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne* (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van epileptische aanvallen).
- *rifampicine of rifapentine* (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).

**Vertel het uw arts** als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **Maagzuurremmers (antacida)** (geneesmiddelen voor de behandeling van een stoornis van de spijsvertering en zuurbranden). Maagzuurremmers kunnen ervoor zorgen dat de werkzame stof in de tabletten van dit middel niet wordt opgenomen in uw lichaam. **Neem deze geneesmiddelen niet** in de 2 uur voordat u dit middel inneemt of gedurende ten minste 4 uur nadat u het heeft ingenomen.

→ **Vertel het uw arts of apotheker** als u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts kan besluiten dat u extra controles nodig heeft.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

### **Zwangerschap**

Apretude wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend welk effect dit middel heeft op zwangerschap. Vertel het uw arts als u zwanger kunt worden, als u zwanger wilt worden of als u zwanger raakt. Uw arts zal een afweging maken tussen het voordeel voor u en het risico voor uw baby dat beginnen/doorgaan met dit middel met zich meebrengt.

### **Borstvoeding**

**Het is niet bekend** of de stoffen in dit middel in de moedermelk kunnen komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal een afweging maken tussen de voordelen en risico's van borstvoeding geven voor u en uw baby.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt duizelig worden van dit middel en andere bijwerkingen krijgen waardoor u minder gaat opletten.

→ **Rijd niet en gebruik geen machines**, behalve als u zeker weet dat u geen last van deze bijwerkingen heeft.

### **Dit middel bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

### **Dit middel bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**U moet een negatieve hiv-test hebben** voordat u dit middel gaat innemen.

Wanneer u aan de behandeling met injecties van dit middel begint, kunnen u en uw arts besluiten dat u uw behandeling gaat beginnen met een orale aanlooperperiode, waarin u tabletten cabotegravir gaat innemen.

De aanlooperperiode biedt de kans om te beoordelen of het verder gaan met injecties geschikt is..

Als u besluit om de behandeling met tabletten voor de orale aanlooperperiode te beginnen:

- Moet u één tablet van 30 mg eenmaal daags ongeveer één maand lang innemen.
- **Nadat u één maand lang tabletten heeft ingenomen**, moet uw eerste injectie worden toegediend op de dag dat u uw laatste tablet inneemt of uiterlijk 3 dagen daarna.
- Daarna krijgt u elke 2 maanden een injectie toegediend.

### **Doseringschema orale aanlooperperiode**

<b>Wanneer</b>	<b>Welk geneesmiddel</b>
Maand 1	30 mg Apretude als tablet, eenmaal daags
In maand 2 en maand 3	600 mg Apretude als injectie, elke maand
Vanaf maand 5	600 mg Apretude als injectie, om de twee maanden

Als u niet in staat bent uw injectie met dit middel te krijgen, kan uw arts u aanraden in plaats daarvan tabletten van dit middel te gebruiken tot u weer een injectie met dit middel kunt krijgen.

### **Hoe neemt u de tabletten in?**

De tabletten van dit middel moet u doorslikken met een klein beetje water. Ze kunnen met of zonder eten worden ingenomen.

Neem geen maagzuurremmers (geneesmiddelen voor de behandeling van een spijsverteringsstoornis en zuurbranden) in de 2 uur voordat u een tablet van dit middel inneemt of gedurende ten minste 4 uur nadat u een tablet van dit middel heeft ingenomen, want anders kunnen maagzuurremmers ervoor zorgen dat de tablet van dit middel niet in uw lichaam wordt opgenomen en minder goed zal werken.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Heeft u te veel tabletten van dit middel ingenomen? **Neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies** en u zult dan behandeld worden zoals nodig is. Laat uw arts of apotheker indien mogelijk de fles van uw tabletten van dit middel zien.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u binnen 12 uur na het tijdstip waarop u normaal gesproken dit middel inneemt, merkt dat u dit bent vergeten, neem de vergeten tablet dan zo snel mogelijk in. Als u dit merkt na 12 uur, sla die dosis dan over en neem de volgende dosis zoals gebruikelijk.

**Neem geen dubbele dosis** om een vergeten tablet in te halen.

Als u minder dan 4 uur nadat u dit middel heeft ingenomen heeft overgegeven, neem dan een andere tablet in. Als u meer dan 4 uur nadat u dit middel heeft ingenomen heeft overgegeven, hoeft u geen andere tablet in te nemen tot uw volgende geplande dosis.

### **Stop niet met het innemen van dit middel zonder advies van uw arts**

Blijf dit middel innemen zolang uw arts u dit aanraadt. Stop er niet mee tenzij uw arts u dit adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Allergische reacties**

Dit middel bevat cabotegravir, een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd.

Als u een van de volgende klachten krijgt:

- huiduitslag
- een hoge temperatuur (*koorts*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwelling, soms van het gezicht of de mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- pijnlijke spieren of gewrichten.

→ **Ga onmiddellijk naar een arts.** Uw arts kan besluiten tests uit te voeren op uw lever, nieren of bloed en kan u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit middel.

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- diarree
- koorts (*pyrexie*)
- veranderingen van gemeten leverfunctiewaarden (transaminasen verhoogd) bij bloedonderzoek

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- depressie
- angst
- abnormale dromen
- moeite met slapen (insomnia)
- duizeligheid
- misselijkheid (nausea)
- braken
- maagpijn (buikpijn)
- winderigheid (flatulentie)
- huiduitslag (rash)
- spierpijn (myalgie)
- gebrek aan energie (vermoeidheid)
- algemeen gevoel van onwelbevinden (malaise)

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten (vooral bij personen die eerder een depressie of geestelijke gezondheidsproblemen hebben gehad)
- allergische reactie (hypersensitiviteit)
- galbulten (urticaria)
- zwelling (angio-oedeem), soms van het gezicht of mond, waardoor u moeilijk kunt ademen
- zich slaperig voelen (sommolentie)
- gewichtstoename
- leverschade (hepatotoxiciteit). Verschijnselen zijn onder andere een gele verkleuring van de huid en het oogwit, verlies van eetlust, jeuk, gevoeligheid van de maag, licht gekleurde ontlasting of ongebruikelijk donkere urine
- toename van bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen, te zien bij bloedonderzoek

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.



## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cabotegravir. Elke tablet bevat 30 mg cabotegravir.

De andere stoffen in dit middel zijn:

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Natriumzetmeelglycolaat  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)

### Hoe ziet Apretude eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Apretude filmomhulde tabletten zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten, voorzien van de inscriptie 'SV CTV' op één zijde.

De filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen die zijn afgesloten met voor kinderen moeilijk te openen doppen.

Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.