

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apretude 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert hetteglass inneholder 600 mg kabotegravir i 3 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.  
Hvit til lyserosa suspensjon.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Apretude er indisert i kombinasjon med tiltak for sikker sex som preeksponeringsprofylakse (PrEP) for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom med høy risiko, som veier minst 35 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Apretude skal forskrives av en lege med erfaring fra PrEP-behandling mot hiv.

Hver injeksjon skal administreres av helsepersonell.

Personer må testes for hiv-1 før behandling med kabotegravir innledes og ved hver påfølgende injeksjon av kabotegravir (se pkt. 4.3). En kombinert antigen/antistoff-test så vel som en hiv-RNA-basert test må begge være negative. Forskrivere anbefales å utføre begge tester, selv om resultatet av den hiv-RNA-baserte testen vil være tilgjengelig etter kabotegravirinjeksjonen. Dersom en kombinert testingsstrategi som inkluderer begge tester ikke er tilgjengelig, bør testing følge lokale retningslinjer.

Før behandling med Apretude startes, skal det foretas en nøye utvelgelse av personer som godtar den nødvendige doseringsplanen, og de skal informeres om viktigheten av å følge planen for doseringsbesøk for å bidra til å redusere risikoen for å bli smittet med hiv-1.

For å vurdere toleransen kan behandleren og individet bestemme seg for å benytte kabotegravirtabletter som en oral innledning før oppstart av Apretude-injeksjoner, eller å starte rett på Apretude-injeksjoner (se tabell 1 og tabell 2 for doseringsanbefalinger).

### Dosering

#### Oral innledning

Se preparatomtalen for orale Apretude-tabletter for informasjon om oral innledning.

## Injeksjon

### *Innledende injeksjoner*

Den anbefalte innledende dosen er én enkelt intramuskulær injeksjon på 600 mg. Hvis oral introduksjon har blitt brukt, skal den første injeksjonen planlegges til den siste dagen av den orale innledningen eller innen 3 dager etter dette.

Én måned senere skal ytterligere én intramuskulær injeksjon på 600 mg administreres. Personer kan få den andre innledende injeksjonen på 600 mg opptil 7 dager før eller etter den oppsatte doseringsdatoen.

### *Oppfølgingsinjeksjoner – 2 måneders mellomrom*

Etter den andre innledende injeksjonen er den anbefalte oppfølgingsinjeksjonsdosen hos voksne én enkelt intramuskulær injeksjon på 600 mg administrert hver 2. måned. Personer kan få injeksjoner opptil 7 dager før eller etter den oppsatte doseringsdatoen.

**Tabell 1           Anbefalt plan for intramuskulær dosering**

	<b>Innledende injeksjoner (én måneders mellomrom)</b>	<b>Oppfølgingsinjeksjoner (to måneders mellomrom)</b>
<b>Legemiddel</b>	<b>Direkte til injeksjon: måned 1 og 2</b> <b>eller</b> <b>Etter oral innledning: måned 2 og 3</b>	<b>To måneder etter siste innledende injeksjon og hver 2. måned deretter</b>
Kabotegravir	600 mg	600 mg

### Uteblitte doser

Personer som går glipp av et oppsatt injeksjonsbesøk, skal revurderes klinisk for å sikre at det er relevant å gjenoppta PrEP.

Hvis en utsettelse på mer enn 7 dager fra en oppsatt injeksjonsdato ikke kan unngås, vil det være en uteblitt dose, og derfor kan kabotegravirtabletter på 30 mg brukes én gang daglig i opptil to måneder for å erstatte ett oppsatt injeksjonsbesøk. Første dose med oral behandling skal tas ca. to måneder (+/- 7 dager) etter siste injeksjon med kabotegravir. For varighet av PrEP-behandling utover to måneder anbefales et alternativt PrEP-regime.

Injeksjonsdosering skal gjenopptas den dagen oral dosering er fullført, eller innen 3 dager etter dette, som anbefalt i tabell 2.

**Tabell 2 Anbefalinger for injeksjonsdosering etter uteblitte injeksjoner eller etter oral PrEP for å erstatte en injeksjon**

Uteblitte doser	
Tid siden siste injeksjon	Anbefaling
<b>Hvis andre injeksjon er uteblitt og tiden siden siste injeksjon er:</b>	
≤ 2 måneder	Administrer én injeksjon på 600 mg så snart som mulig, og fortsett med doseringsplanen med injeksjon hver 2. måned.
> 2 måneder	Start med injeksjoner på nytt ved å gi personen én innledende injeksjon på 600 mg etterfulgt av ytterligere én innledende injeksjon på 600 mg én måned senere. Følg deretter doseringsplanen med injeksjon annenhver måned.
<b>Hvis 3. eller senere injeksjon er uteblitt og tiden siden forrige injeksjon er:</b>	
≤ 3 måneder	Administrer én injeksjon på 600 mg så snart som mulig, og fortsett med doseringsplanen med injeksjon hver 2. måned.
> 3 måneder	Start med injeksjoner på nytt ved å gi personen én innledende injeksjon på 600 mg etterfulgt av ytterligere én innledende injeksjon på 600 mg én måned senere. Følg deretter doseringsplanen med injeksjon annenhver måned.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer. Det er begrenset mengde data på bruken av kabotegravir hos personer som er 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig for personer med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B). Kabotegravir har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C, [se pkt. 5.2]). Ved administrering hos en person med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal kabotegravir brukes med forsiktighet.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos personer med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min og ikke på dialyse [se pkt. 5.2]). Kabotegravir er ikke undersøkt hos personer som har nyresykdom i sluttstadiet og får nyreerstattende behandling. Siden kabotegravir har en proteinbinding på over 99 %, er det ikke forventet at dialyse endrer eksponeringer for kabotegravir. Ved administrering hos en person som får nyreerstattende behandling, skal kabotegravir brukes med forsiktighet.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av kabotegravir hos barn og unge som veier mindre enn 35 kg, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til intramuskulær bruk. Injeksjoner må administreres i den ventrogluteale (anbefalt da den befinner seg på avstand fra hovednerver og blodårer) eller den dorsogluteale muskelen.

Det skal utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon i en blodåre.

Når suspensjonen er trukket inn i sprøyten skal injeksjonen administreres så snart som mulig, men suspensjonen kan bli værende i sprøyten i opptil 2 timer. Hvis legemidlet har vært i sprøyten i mer enn 2 timer, skal den fylte sprøyten og nålen kasseres.

Når en Apretude-injeksjon administreres, skal helsepersonell ta pasientens kroppsmasseindeks (KMI) i betraktning for å sikre at nålen er lang nok til å nå inn til glutealmuskelen.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Personer med ukjent eller positiv hiv-1-status (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk med rifampicin, rifapentin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin eller fenobarbital (se pkt. 4.5).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Samlet strategi for forebygging av hiv-1-infeksjon

Apretude vil ikke alltid være effektiv i å forebygge hiv-1-infeksjon (se pkt. 5.1). Kabotegravirkonsentrasjoner assosiert med signifikant antiviral aktivitet (>4 ganger proteinjustert inhibitor-konsentrasjon, PA-IC90, se pkt. 5.2) er oppnådd og opprettholdt innen timer etter oppstart av oral innledning og innen 7 dager etter første injeksjon (uten oral innledning). Den eksakte tiden fra oppstart av behandling med Apretude for hiv-1-PrEP til maksimal beskyttelse mot hiv-1-infeksjon er ukjent.

Apretude skal brukes til PrEP som en del av en samlet strategi for forebygging av hiv-1-infeksjon inkludert bruk av andre tiltak for å forebygge hiv (bl.a. kjennskap til hiv-1-status, regelmessig testing for andre seksuelt overførte infeksjoner og bruk av kondom).

Apretude skal bare brukes til å redusere risikoen for å få hiv-1 hos personer som er bekreftet som hiv-negative (se pkt. 4.3). Det skal bekreftes på nytt at individene er hiv-negativ ved hver påfølgende injeksjon av Apretude. En kombinert antigen/antistoff-test så vel som en hiv-RNA-basert test må begge være negative. Forskrivere anbefales å utføre begge tester, selv om resultatet av den hiv-RNA-baserte testen vil være tilgjengelig etter kabotegravirinjeksjonen. Dersom en kombinert testingsstrategi som inkluderer begge tester ikke er tilgjengelig, bør testing følge lokale retningslinjer mens man tar Apretude.

Hvis kliniske symptomer som samsvarer med akutt virusinfeksjon forekommer og nylig (< 1 måned) hiv-1 eksponering mistenkes, skal hiv-1-status bekreftes på nytt.

#### Potensiell risiko for resistens

Det er en potensiell risiko for å utvikle resistens mot kabotegravir hvis en person får hiv-1 enten før eller mens vedkommende tar Apretude, eller etter seponering av Apretude (se Langtidsvirkninger av Apretude-injeksjon). For å minimere denne risikoen, er det avgjørende at negativ hiv-1-status bekreftes ved hver påfølgende injeksjon med Apretude. En kombinert antigen/antistoff-test så vel som en hiv-RNA-basert test må begge være negative. Forskrivere anbefales å utføre begge tester, selv om resultatet av den hiv-RNA-baserte testen vil være tilgjengelig etter kabotegravirinjeksjonen. Dersom en kombinert testingsstrategi som inkluderer begge tester ikke er tilgjengelig, bør testing følge lokale retningslinjer.

Personer som diagnostiseres med hiv-1, skal straks begynne med antiretroviral behandling (ART).

Apretude alene utgjør ikke et komplett regime for behandling mot hiv-1, og hiv-1-resistensmutasjoner har vist seg hos noen personer med uoppdaget hiv-1-infeksjon, som bare tok Apretude.

### Viktigheten av etterlevelse

Personer skal regelmessig informeres om strengt å følge den anbefalte planen for oral innledning og injeksjonsdosering for å redusere risikoen for å få hiv-1 og potensielt utvikle resistens.

### Langtidsvirkninger av Apretude-injeksjon

Restkonsentrasjoner av kabotegravir kan forbli i systemisk sirkulasjon hos personer i lengre tid (opptil 12 måneder eller mer), og derfor skal depotegenskapene til Apretude-injeksjon tas i betraktning når legemidlet blir seponert, og alternative ikke-langtidsvirkende former av PrEP skal tas så lenge som og når risikoen for å få hiv er tilstede i månedene etter seponering av Apretude (se pkt. 5.2).

Helsepersonell skal drøfte nytte og risiko ved å bruke Apretude med kvinner i fertil alder eller under graviditet (se pkt. 4.6).

### Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med integrasehemmere inkludert kabotegravir. Disse reaksjonene gjorde seg gjeldende i form av utslett, konstitusjonelle symptomer og i enkelte tilfeller organsvekkelse, herunder leverskade. Apretude og andre mistenkte legemidler skal seponeres umiddelbart hvis det oppstår tegn eller symptomer på overfølsomhet (herunder, men ikke begrenset til, kraftig utslett, eller utslett ledsaget av feber, generell sykdomsfølelse, fatigue, muskel- eller leddsmerter, blemmer, sår i munnhulen, konjunktivitt, hevelser i ansiktet, hepatitt, eosinofili eller angioødem). Klinisk status, herunder leveraminotransferaser, skal overvåkes og egnet behandling innledes (se pkt. 4.2, Langtidsvirkninger av Apretude-injeksjon og pkt. 4.8).

### Levertoksisitet

Levertoksisitet har blitt rapportert hos et begrenset antall personer som fikk kabotegravir, med eller uten kjent pre-eksisterende leversykdom (se pkt. 4.8). Administrering av innledende oral behandling med kabotegravir ble brukt i kliniske studier for å bidra til å identifisere personer som kan ha risiko for levertoksisitet.

Klinisk overvåking og overvåking av laboratorieprøver anbefales, behandling med Apretude skal seponeres hvis levertoksisitet blir bekreftet, og personer skal behandles som klinisk indisert (se Langtidsvirkninger av Apretude-injeksjon).

### Ungdommer

Selv mordstanker og selvmordsforsøk har blitt rapportert med kabotegravir, spesielt hos de med pre-eksisterende psykisk lidelse (se pkt. 4.8). Kliniske studier viste ikke økning i insidensen for psykiske lidelser hos ungdommer sammenlignet med voksne. Gitt sårbarheten til ungdomspopulasjonen, skal ungdommer rådes før forskrivning og periodisk mens de får Apretude, og behandles som klinisk indisert.

### Interaksjoner med legemidler

Forsiktighet skal utvises ved forskrivning av Apretude-injeksjon sammen med legemidler som kan redusere Apretude-eksponeringen (se pkt. 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til kabotegravir

Kabotegravir metaboliseres primært ved uridindifosfat-glukuronosyl-transferase (UGT) 1A1 og i mindre grad ved UGT1A9. Legemidler som i stor grad inducerer UGT1A1 eller UGT1A9, forventes å redusere konsentrasjoner av kabotegravir i plasma, noe som fører til manglende effekt (se pkt. 4.3 og tabell 3 nedenfor). Hos lite virksomme metabolitter av UGT1A1, som representerer en maksimal klinisk UGT1A1-hemming, økte gjennomsnittlig AUC,  $C_{max}$  og  $C_{tau}$  for oralt kabotegravir med opptil 1,5 gang. Det anbefales ingen dosejusteringer for Apretude ved forekomst av UGT1A1-hemmere.

Kabotegravir er et substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP), men på grunn av den høye permeabiliteten forventes det ingen endring i absorpsjonen ved samtidig administrering med enten P-gp- eller BCRP-hemmere.

#### Effekten av kabotegravir på farmakokinetikken til andre legemidler

*In vivo* viste kabotegravir ingen effekt på midazolam, en cytokrom P450 (CYP) 3A4-probe. *In vitro* induserte kabotegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

*In vitro* hemmet kabotegravir organiske aniontransportører (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) og OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ). Det rådes derfor til å utvise forsiktighet ved samtidig dosering av OAT1/3-substratlegemidler med lav terapeutisk indeks (f.eks. metotreksat).

Basert på *in vitro*-profilen og den kliniske legemiddelinteraksjonsprofilen er det ikke forventet at kabotegravir endrer konsentrasjonene av andre antiretrovirale legemidler, herunder proteasehemmere, nukleoside revers transkriptasehemmere, ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere, integrasehemmere, inngangshemmere og ibalizumab.

Ingen studier av legemiddelinteraksjon har blitt utført med kabotegravirinjeksjon. Legemiddelinteraksjonsdataene som er oppgitt i tabell 3, stammer fra studier med oralt kabotegravir (økning er angitt med "↑", reduksjon med "↓", ingen endring med "↔", arealet under konsentrasjon versus tid-kurven med "AUC", observert maksimal konsentrasjon med " $C_{max}$ " og konsentrasjon ved enden av doseringsintervallet med " $C_{\tau}$ ").

**Tabell 3 Legemiddelinteraksjoner**

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon Endring i geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Antivirale hiv-1-legemidler</i>		
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer: etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{max}$ ↑ 4 % $C_{\tau}$ ↔ 0 %	Etravirin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Det er ikke nødvendig med justering av Apretude-dose ved innledning av injeksjoner etter bruk av etravirin.
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer: rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % $C_{max}$ ↑ 5 % $C_{\tau}$ ↑ 14 %  Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % $C_{max}$ ↓ 4 % $C_{\tau}$ ↓ 8 %	Rilpivirin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma eller vice versa. Det er ikke nødvendig med justering av Apretude- eller rilpivirindose ved samtidig administrering.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin Okskarbazepin	Kabotegravir ↓	Metabolske indukere kan gi signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fenytoin Fenobarbital		
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 6 %	Rifampicin gir signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjon i plasma, noe som sannsynligvis fører til tap av terapeutisk effekt. Doseringsanbefalinger for samtidig administrering av Apretude og rifampicin har ikke blitt fastslått, og samtidig administrering av Apretude og rifampicin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin kan gi signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjoner i plasma. Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C <sub>max</sub> ↓ 17 % C <sub>t</sub> ↓ 26 %	Når behandlingen med rifabutin startes før eller samtidig med den første innledende injeksjonen med kabotegravir, er anbefalt doseringsplan for kabotegravir én injeksjon på 600 mg etterfulgt 2 uker senere av en andre innledende injeksjon på 600 mg og deretter månedlig, mens behandlingen med rifabutin pågår.  Når behandlingen med rifabutin startes ved tidspunktet for den andre innledende injeksjonen eller senere, er den anbefalte doseringsplanen 600 mg månedlig mens behandlingen med rifabutin pågår.  Etter seponering av rifabutin er den anbefalte doseringsplanen for kabotegravir 600 mg hver 2. måned.
<i>Orale prevensjonsmidler</i>		
Etinyløstradiol (EE) og levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 8 % C <sub>t</sub> ↔ 0 %  LNG ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>t</sub> ↑ 7 %	Kabotegravir gav ingen signifikant, klinisk relevant endring av etinyløstradiol- og levonorgestrelkonsentrasjoner i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av orale prevensjonsmidler ved samtidig administrering med Apretude.

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal informeres om depotegenskapene til kabotegravir-injeksjon. Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal nytten og risikoene ved å starte/fortsette PrEP med Apretude drøftes (se pkt. 4.4).



## Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av kabotegravir hos gravide kvinner. Effekten av kabotegravir på graviditet er ukjent.

Kabotegravir viste ingen teratogene effekter under studier på drektige rotter og kaniner, men eksponering for doser høyere enn den terapeutiske dosen viste reproduksjonstoksisitet hos dyr (se pkt. 5.3). Relevansen for graviditet hos mennesker er ukjent.

Apretude-injeksjon er ikke anbefalt under graviditet med mindre den forventede nytten oppveier for den potensielle risikoen for fosteret.

Kabotegravir har blitt registrert i systemisk sirkulasjon i opptil 12 måneder eller mer etter en injeksjon, og derfor skal potensialet for eksponering hos fosteret under graviditet tas i betraktning (se pkt. 4.4).

## Amming

Det er forventet at kabotegravir skilles ut i morsmelk hos mennesker basert på data fra dyr, selv om dette ikke har blitt bekreftet hos mennesker. Kabotegravir kan muligens forekomme i morsmelk hos mennesker i opptil 12 måneder eller mer etter den siste kabotegravirinjeksjonen.

Det anbefales at kvinner ammer kun hvis den forventede nytten oppveier den potensielle risikoen for spedbarnet.

## Fertilitet

Det er ingen data på effektene av kabotegravir på fertilitet hos menn eller kvinner. Dyrestudier indikerer ingen effekter av kabotegravir på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Personer skal informeres om at det er rapportert om svimmelhet, døsighet og fatigue under behandling med Apretude-injeksjon. Det skal tas hensyn til personens kliniske status og Apretude-injeksjonens bivirkningsprofil ved vurdering av personens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra HPTN 083 var: reaksjoner på injeksjonsstedet (82 %), hodepine (17 %) og diaré (14 %).

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra HPTN 084 var: reaksjoner på injeksjonsstedet (38 %), hodepine (23 %) og økt transaminase (19 %).

#### Bivirkningstabell

Bivirkninger av kabotegravir ble identifisert fra de kliniske fase III-studiene, HPTN 083 og HPTN 084 og data etter markedsføring. I HPTN 083 var median tid på blindet studielegemiddel 65 uker og 2 dager (1 dag til 156 uker og 1 dag), med en total eksponering for kabotegravir på 3 270 personår. I HPTN 084 var median tid på blindet studielegemiddel 64 uker og 1 dag (1 dag til 153 uker og 1 dag), med en total eksponering for kabotegravir på 1 920 personår.

Bivirkningene som i det minste ble ansett som muligens relatert til kabotegravir hos voksne og ungdommer, er oppført i tabell 4 etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som

svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 4 Bivirkningstabell<sup>1</sup>**

MedDRA- organklassesystem (SOC)	Frekvenskategori	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet* <sup>6</sup>
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Unormale drømmer Insomni Depresjon Angst
	Mindre vanlige	Selvmondsforsøk <sup>6</sup> , selvmordstanker <sup>6</sup> (særlig hos personer med en psykisk lidelse)
Neurologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døsighet Vasovagale reaksjoner (reaksjon på injeksjoner)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré
	Vanlige	Kvalme Abdominalsmerte <sup>2</sup> Flatulens Oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Levertoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett <sup>3</sup>
	Mindre vanlige	Urtikaria* <sup>6</sup> Angioødem* <sup>6</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi <sup>5</sup> Reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>4</sup> (smerte og ømheter, nodul, indurasjon)
	Vanlige	Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>4</sup> (hevelse, blåmerke, erytem, varme, anestesi) Fatigue Generell sykdomsfølelse
	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>4</sup> (hematom, misfarging, abscess)
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt transaminase
	Mindre vanlige	Vektøkning Økt bilirubin i blodet

<sup>1</sup> Frekvensen av de identifiserte bivirkningene er basert på alle rapporterte forekomster av bivirkningene og er ikke begrenset til de som i det minste anses som muligens relatert av utprøver.

<sup>2</sup> Abdominalsmerte omfatter følgende MedDRA-foretrukne gruppetermer: øvre abdominalsmerte og abdominalsmerte.

<sup>3</sup> Utslett omfatter følgende MedDRA-foretrukne gruppetermer: utslett, erytematøst utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, morbilliformt utslett, papulært utslett, pruritisks utslett.

<sup>4</sup> Reaksjoner på injeksjonsstedet som er oppgitt i tabellen, har blitt observert hos 2 deltakere eller flere.

<sup>5</sup> Pyreksi omfatter følgende MedDRA-foretrukne gruppetermer: pyreksi og varm følelse. Majoriteten av bivirkningene med pyreksi ble rapportert innen én uke etter injeksjon.

<sup>6</sup> Denne bivirkningen ble identifisert ved rapportering etter markedsføring. Frekvenskategoriene er basert på personer som ble eksponert for kabotegravir i randomiserte kliniske studier.

\*Se pkt. 4.4

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I HPTN 083, fikk 2 % av deltakerne kabotegravir seponert på grunn av reaksjoner på injeksjonsstedet. For 20 286 injeksjoner ble det rapportert 8 900 reaksjoner på injeksjonsstedet. Totalt 2 117 deltakere fikk minst én injeksjon. Av 1 740 (82 %) deltakere som opplevde minst én reaksjon på injeksjonsstedet, var maksimal alvorlighetsgrad for reaksjoner på injeksjonsstedet rapportert å være mild (grad 1, 34 % av deltakere), moderat (grad 2, 46 % av deltakere) eller alvorlig (grad 3, 3 % av deltakere). Median varighet av generelle bivirkninger med reaksjoner på injeksjonsstedet var 4 dager. Andelen av deltakere som rapporterte reaksjoner på injeksjonsstedet ved hvert besøk og alvorlighetsgraden til reaksjonene på injeksjonsstedet, sank over tid.

Ingen deltakere avbrøt behandling med kabotegravir på grunn av reaksjoner på injeksjonsstedet i HPTN 084. Av 13 068 injeksjoner, ble det rapportert 1 171 reaksjoner på injeksjonsstedet. Totalt 1 519 deltakere fikk minst én injeksjon. Av 578 (38 %) deltakere som opplevde minst én reaksjon på injeksjonsstedet, var maksimal alvorlighetsgrad for reaksjoner på injeksjonsstedet rapportert å være mild (grad 1, 25 % av deltakere), moderat (grad 2, 13 % av deltakere) eller alvorlig (grad 3, < 1 % av deltakere). Median varighet av generelle bivirkninger med reaksjoner på injeksjonsstedet var 8 dager. Andelen av deltakere som rapporterte reaksjoner på injeksjonsstedet ved hvert besøk og alvorlighetsgraden til reaksjonene på injeksjonsstedet, sank over tid.

### *Vektøkning*

Ved tidspunktene uke 41 og uke 97 i HPTN 083, hadde deltakere som fikk kabotegravir, en median vektøkning på henholdsvis 1,2 kg (interkvartilintervall [IQR] -1,0; 3,5; n = 1 623) og 2,1 kg (IQR; -0,9; 5,9 n = 601) i forhold til baseline. Deltakerne i gruppen som fikk tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) / emtricitabin (FTC), hadde en median vektøkning på henholdsvis 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4; n = 1 611) og 1,0 kg (IQR; -1,9; 4,0 n = 598) i forhold til baseline.

Ved tidspunktene uke 41 og uke 97 i HPTN 084, hadde deltakere som fikk kabotegravir, en median vektøkning på henholdsvis 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0; n = 1 151) og 4,0 kg (IQR; 0,0; 8,0 n = 216) i forhold til baseline. Deltakerne i gruppen som fikk tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) / emtricitabin (FTC), hadde en median vektøkning på henholdsvis 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0; n = 1 131) og 3,0 kg (IQR; -1,0; 6,0 n = 218) i forhold til baseline.

### *Endringer i laboratoriekjemi*

I både HPTN 083 og HPTN 084, ble det observert at en tilsvarende andel av deltakere i kabotegravirgruppen og TDF/FTC-gruppen hadde forhøyede levertransaminaser (ALAT/ASAT), og maksimale økninger etter baseline var for det meste av grad 1 og 2. Antallet deltakere i kabotegravirgruppen vs. TDF/FTC-gruppen i HPTN 083 som opplevde maksimalt ALAT-nivå av grad 3 eller 4 etter baseline, var henholdsvis 40 (2 %) vs. 44 (2 %) og for ASAT-nivå av grad 3 eller 4 68 (3 %) vs. 79 (3 %). Antallet deltakere i kabotegravirgruppen vs. TDF/FTC-gruppen i HPTN 084 som opplevde maksimalt ALAT-nivå av grad 3 eller 4 etter baseline, var henholdsvis 12 (< 1 %) vs. 18 (< 1 %) og for ASAT-nivå av grad 3 eller 4 15 (< 1 %) vs. 14 (< 1 %).

Noen få deltakere i både kabotegravirgruppen og TDF/FTC-gruppen hadde økning i bivirkninger av ASAT eller ALAT som resulterte i seponering av studielegemidlet. Henholdsvis var antall deltakere i kabotegravir vs. TDF/FTC-gruppen i HPTN 083 som avbrøt på grunn av økt ALAT: 29 (1 %) vs. 31 (1 %) og på grunn av økt ASAT: 7 (< 1 %) vs. 8 (< 1 %). Antallet deltakere i kabotegravir vs.

TDF/FTC-gruppen i HPTN 084 som avbrøt på grunn av økt ALAT var 12 (< 1%) vs. 15 (< 1%) og det var ingen seponeringer på grunn av økt ASAT.

### Ungdommer

Basert på data fra to åpne kliniske multisenterstudier hos 64 ikke-hiv-smittede risikoutsatte ungdommer (under 18 år og med kroppsvekt  $\geq$  35 kg ved innmelding) som fikk kabotegravir, ble det ikke identifisert noen nye sikkerhetsproblemer hos ungdommer sammenlignet med sikkerhetsprofilen som var etablert hos voksne som fikk kabotegravir for hiv-1-PrEP i studiene HPTN 083 og HPTN 084.

Basert på data fra uke 16-analysen i MOCHA-studien hos 23 hiv-smittede ungdommer (med alder minst 12 år og vekt  $\geq$  35 kg) som fikk bakgrunns-kombinert antiretroviral terapi, ble det ikke identifisert noen nye sikkerhetsproblemer hos ungdommer med tillegg av oralt kabotegravir etterfulgt av injiserbart kabotegravir (n = 8) sammenlignet med sikkerhetsprofilen som var etablert med kabotegravir hos voksne (se pkt. 5.1).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen spesifikk behandling for Apretude-overdose. Ved overdosering skal personen gis støttende behandling med egnet overvåkning etter behov.

Kabotegravir er kjent for høy proteinbinding i plasma, og dialyse vil derfor sannsynligvis ikke bidra til å fjerne legemidlet fra kroppen. Ved håndtering av overdose med Apretude-injeksjon skal det tas hensyn til den forlengede eksponeringen for legemidlet etter en injeksjon (se pkt. 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, integrasehemmer, ATC-kode: J05AJ04.

#### Virkningsmekanisme

Kabotegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA)-integrasjon, som er vesentlig for hiv-replikeringssyklusen.

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Kabotegravir utviste antiviral aktivitet mot laboratoriestammer av villtype hiv-1 med gjennomsnittlige konsentrasjoner av kabotegravir nødvendig for å redusere viral replikering med 50 prosent ( $EC_{50}$ -verdier på 0,22 nM i mononukleære celler i perifert blod (PBMC-er), 0,74 nM i 293T-celler og 0,57 nM i MT-4-celler. Kabotegravir demonstrerte antiviral aktivitet i cellekultur mot et panel av 24 kliniske hiv-1-isolater (tre i hver gruppe av M-klader A, B, C, D, E, F og G, samt 3 i gruppe O) med  $EC_{50}$ -verdier som varierte fra 0,02 nM til 1,06 nM for hiv-1. Kabotegravir- $EC_{50}$ -verdier mot tre kliniske hiv-2-isolater varierte fra 0,10 nM til 0,14 nM.

### *Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale legemidler*

Ingen legemidler med iboende anti-hiv-aktivitet var antagonistiske med kabotegravirs antiretrovirale aktivitet (*in vitro*-undersøkelser ble utført i kombinasjon med rilpivirin, lamivudin, tenofovir og emtricitabin).

### *Resistens in vitro*

Isolasjon fra villtype hiv-1 og aktivitet mot resistente stammer: Virus med > 10 gangers økning i EC<sub>50</sub> for kabotegravir ble ikke observert under 112 dagers passasje av stamme IIIB. Følgende integrase (IN)-mutasjoner viste seg etter passasje av villtype hiv-1 (med T124A-polymorfisme) når kabotegravir var til stede: Q146L (fold-change-intervall 1,3–4,6), S153Y (fold-change-intervall 2,8–8,4) og I162M (fold-change = 2,8). Som nevnt ovenfor er påvisningen av T124A et valg av en pre-eksisterende minoritetsvariant som ikke har differensiell følsomhet overfor kabotegravir. Ingen aminosyresubstitusjoner i integraseregionen ble valgt ved passasje av villtype hiv-1 NL-432 når 6,4 nM av kabotegravir var til stede på dag 56.

Blant de multiple mutantene ble høyeste fold-change sett med mutanter som inneholdt Q148K eller Q148R. E138K/Q148H gav en 0,92 gangers reduksjon i følsomheten for kabotegravir, men E138K/Q148R gav en 12 gangers reduksjon i følsomheten, og E138K/Q148K gav en 81 gangers reduksjon i følsomheten for kabotegravir. G140C/Q148R og G140S/Q148R gav henholdsvis en 22 og 12 gangers reduksjon i følsomheten for kabotegravir. Mens N155H ikke endret følsomhet for kabotegravir, gav N155H/Q148R en 61 gangers reduksjon i følsomheten for kabotegravir. Andre multiple mutanter som gav en FC (fold-change) mellom 5 og 10, er: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) og E92Q/N155H (FC = 5,3).

### *Resistens in vivo*

#### *HPTN 083*

I den primære analysen i HPTN 083-studien var det 13 nye infeksjoner i kabotegravirarmen og 39 nye infeksjoner i tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) / emtricitabin (FTC)-armen. I kabotegravirarmen forekom 5 nye infeksjoner mens man fikk kabotegravir-PrEP-injeksjoner, hvorav 4 deltakere fikk injeksjoner til rett tid og 1 deltaker fikk én injeksjon utenfor planen. Fem nye infeksjoner forekom  $\geq$  6 måneder etter siste dose av kabotegravir-PrEP. Tre nye infeksjoner forekom i perioden med oral innledning.

Hiv-genotyping og -fenotyping ble forsøkt ved første besøk der hiv-virusbelastningen var > 500 kopier/ml. Av de 13 nye infeksjonene i kabotegravirarmen hadde 4 deltakere INSTI-resistensmutasjoner. I TDF/FTC-armen omfattet de 4 deltakerne med NRTI-resistens (inkludert 3 som hadde multiklasseresistens) 3 med M184V/I og én med K65R.

Ingen av de 5 deltakerne som ble smittet etter langvarig avbrudd av kabotegraviradministrering, hadde INSTI-resistensmutasjoner. Verken genotype eller fenotype kunne genereres for én av de 5 deltakerne, med bare 770 kopier/ml av hiv-1-RNA. Integrasefenotype kunne ikke genereres for én av de gjenværende 4 deltakerne. De gjenværende 3 deltakerne bevarte følsomhet for alle INSTI-er.

Tre deltakere ble smittet i fasen med oral innledning før de fikk kabotegravirinjeksjoner. Én deltaker med ikke-detekterbare kabotegravirnivåer i plasma hadde ingen INSTI-resistensmutasjoner og var følsom for alle INSTI-er. To deltakere med detekterbare kabotegravirkonsentrasjoner i plasma hadde INSTI-resistensmutasjoner. Den første deltakeren hadde INSTI-resistensmutasjonene E138E/K, G140G/S, Q148R og E157Q. Integrasefenotype kunne ikke genereres. Den andre deltakeren hadde INSTI-resistensmutasjonene E138A og Q148R. Dette viruset var resistent overfor kabotegravir (fold-change = 5,92), men følsomt for dolutegravir (fold-change = 1,69).

Fem deltakere fikk hiv-1 på tross av kabotegravirinjeksjoner til rett tid for 4 deltakere og én injeksjon utenfor planen for én deltaker. To deltakere hadde virusbelastning som var for lav til å bli analysert. Den tredje deltakeren hadde ingen INSTI-resistens ved første viremiske besøk (uke 17), men hadde

R263K 112 og 117 dager senere. Selv om fenotype ikke kunne bestemmes 112 dager senere, viste fenotype ved dag 117 at dette viruset var følsomt for både kabotegravir (fold-change = 2,32) og dolutegravir (fold-change = 2,29). Den fjerde deltakeren hadde INSTI-resistensmutasjonene G140A og Q148R. Fenotypen viste resistens mot kabotegravir (fold-change = 13), men følsomhet for dolutegravir (fold-change = 2,09). Den femte deltakeren hadde ingen INSTI-resistensmutasjoner.

I tillegg til de 13 nye infeksjonene var ytterligere én deltaker smittet med hiv-1 ved innmelding og hadde ingen INSTI-resistensmutasjoner på det tidspunktet, men 60 dager senere ble INSTI-resistensmutasjon E138K og Q148K oppdaget. Fenotype kunne ikke genereres.

Etter den primære analysen ble det utført utvidet retrospektiv virologisk testing for bedre karakterisering av tidspunkter for hiv-infeksjoner. Som et resultat ble én av de 13 infeksjonene hos en deltaker som fikk kabotegravirinjeksjoner til rett tid, fastslått å være en prevalent infeksjon.

#### *HPTN 084*

I den primære analysen i HPTN 084-studien var det 4 nye infeksjoner i kabotegravirarmen og 36 nye infeksjoner i TDF/FTC-armen.

I kabotegravirarmen forekom 2 nye infeksjoner mens man fikk injeksjoner; én deltaker hadde 3 forsinkede kabotegravirinjeksjoner, og begge hadde ikke overholdt planen for oralt kabotegravir.

To nye infeksjoner forekom etter den siste dosen av oralt kabotegravir; og begge deltakerne fulgte ikke planen for oralt kabotegravir. Det første besøket med hiv-positivitet forekom omtrent 11 uker etter innmelding for én deltaker og 57 uker etter innmelding for den andre.

Hiv-genotyping ble forsøkt ved første besøk der hiv-virusbelastningen var > 500 kopier/ml (første viremiske besøk). Hiv-genotypingresultater var tilgjengelig for 3 av de 4 deltakerne i kabotegravirarmen. Ingen vesentlige INSTI-resistensmutasjoner ble oppdaget.

Hiv-genotypingresultater var tilgjengelige for 33 av de 36 nye infeksjonene i TDF/FTC-gruppen. Én deltaker hadde en vesentlig NRTI-mutasjon (M184V), og denne deltakeren hadde også NNRTI-resistens med mutasjonen K103N. Ni andre deltakere hadde NNRTI-resistens (7 hadde K103N, alene eller med E138A eller P225H; 1 hadde K101E alene; 1 hadde E138K alene).

Etter den primære analysen ble det utført utvidet retrospektiv virologisk testing for bedre karakterisering av tidspunkter for hiv-1-infeksjoner. Som et resultat ble 1 av de 4 hiv-1-infeksjonene hos deltakere som fikk kabotegravir, fastslått å være en prevalent infeksjon.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av kabotegravir for PrEP har blitt evaluert i to randomiserte (1:1), dobbeltblindede, multisenterbaserte, to-armers, kontrollerte studier. Effekten av kabotegravir ble sammenlignet med daglig oralt tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) / emtricitabin (FTC).

Deltakere som var randomisert til å få kabotegravir, startet innledende oral dosering med én kabotegravirtablett på 30 mg og én placebo daglig i opptil 5 uker, etterfulgt av intramuskulær (i.m.) injeksjon (én enkelt injeksjon på 600 mg ved måned 1 og 2 og deretter hver 2. måned og én placebotablett daglig). Deltakere som ble randomisert til å få TDF/FTC, startet med oralt TDF 300 mg / FTC 200 mg og placebo i opptil 5 uker, etterfulgt av oralt TDF 300 mg / FTC 200 mg daglig og placeboinjeksjon (i.m.) (3 ml, 20 % injiserbar lipidemulsjon ved måned 1 og 2 og deretter hver 2. måned).

#### *HPTN 083*

I HPTN 083, en non-inferioritetsstudie, ble 4 566 ciskjønnede menn og transkjønnede kvinner som har sex med menn, randomisert 1:1 og fikk deretter enten kabotegravir (n = 2 281) eller TDF/FTC (n = 2 285) som blindede studielegemidler inntil uke 153.

Ved baseline var median alder hos deltakerne 26 år, 12 % var transkjønnede kvinner, 72 % var ikke-hvite, 67 % var < 30 år og < 1 % var over 60 år.

Det primære endepunktet var insidensraten av hiv-infeksjoner blant deltakere randomisert til oralt kabotegravir og kabotegravirinjeksjoner sammenlignet med oralt TDF/FTC (korrigert for tidlig seponering). Den primære analysen demonstrerte superioritet hos kabotegravir sammenlignet med TDF/FTC med en 66 % reduksjon i risikoen for å få hiv-infeksjon, hazard ratio (95 % KI) 0,34 (0,18; 0,62). Ytterligere testing viste at én av infeksjonene på kabotegravir var prevalent, noe som gav en 69 % reduksjon i risikoen for infeksjon i forhold til TDF/FTC (se tabell 5).

**Tabell 5 Primært effektendepunkt: Sammenligning av insidensrater for hiv-infeksjoner i randomisert fase i HPTN 083 (mITT, utvidet retrospektiv virologisk testing)**

	<b>Kabotegravir (N = 2 278)</b>	<b>TDF/FTC (N = 2 281)</b>	<b>Superioritet-P-verdi</b>
Personår	3 211	3 193	
Hiv-1-infeksjoner (insidensrate per 100 personår)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Hazard ratio (95 % KI)	0,31 (0,16, 0,58)		p = 0,0003

<sup>1</sup>Etter den primære analysen ble det utført utvidet retrospektiv virologisk testing for bedre karakterisering av tidspunkter for hiv-infeksjoner. Som et resultat ble én av de 13 infeksjonene fastslått å være en prevalent infeksjon. Opprinnelig hazard ratio (95 % KI) fra den primære analysen er 0,34 (0,18; 0,62).

Funn fra alle undergruppeanalyser var konsistente med samlet beskyttelseeffekt, med en lavere insidensrate for hiv-1-infeksjoner observert for deltakere randomisert til kabotegravirgruppen sammenlignet med deltakere randomisert til TDF/FTC-gruppen (se tabell 6).

**Tabell 6 Insidensrate for hiv-1-infeksjoner per undergruppe i HPTN 083 (mITT, utvidet retrospektiv virologisk testing)**

<b>Undergruppe</b>	<b>Kabotegravir- insidens per 100 personår</b>	<b>Kabotegravir- personår</b>	<b>TDF/FTC- insidens per 100 personår</b>	<b>TDF/FTC- personår</b>	<b>HR (95 % KI)</b>
<b>Alder</b>					
< 30 år	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 år	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Kjønn</b>					
MSM	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Etnisitet (USA)</b>					
Personer med svart hudfarge	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Personer med ikke-svart hudfarge	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Område</b>					
USA	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07; 0,60)
Latin-Amerika	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17; 1,35)
Asia	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 = ciskjønnede menn som har sex med menn  
TGW = transkjønnede kvinner som har sex med menn

I HPTN 084, en superioritetsstudie, ble 3 224 ciskjønnede kvinner randomisert 1:1 og fikk enten kabotegravir (n = 1 614) eller TDF/FTC (n = 1 610) som et blindet studielegemiddel inntil uke 153.

Ved baseline var pasientenes medianalder 25 år, > 99 % var ikke-hvite, > 99 % var ciskjønnede kvinner, og 49 % var < 25 år, med maksimumsalder 45 år.

Det primære endepunktet var insidensraten av hiv-1-infeksjoner blant deltakere randomisert til oralt kabotegravir og kabotegravirinjeksjoner sammenlignet med oralt TDF/FTC (korrigert for tidlig seponering). Den primære analysen demonstrerte superioritet ( $p < 0,0001$ ) hos kabotegravir sammenlignet med TDF/FTC med en reduksjon på 88 % av risikoen for å få hiv-1-infeksjon, hazard ratio (95 % KI) 0,12 (0,05; 0,31). Ytterligere testing viste at 1 av infeksjonene på kabotegravir var prevalent, noe som gav en 90 % reduksjon i risikoen for hiv-1-infeksjon i forhold til TDF/FTC (se tabell 7).

**Tabell 7 Primært effektendepunkt i HPTN 084: Sammenligning av insidensrater for hiv-1-infeksjoner i randomisert fase (mITT, utvidet retrospektiv virologisk testing)**

	<b>Kabotegravir (N = 1 613)</b>	<b>TDF/FTC (N = 1 610)</b>	<b>Superioritet-P-verdi</b>
Personår	1 960	1 946	
Hiv-1-infeksjoner (insidensrate per 100 personår)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Hazard ratio (95 % KI)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

<sup>1</sup>Etter den primære analysen ble det utført utvidet retrospektiv virologisk testing for bedre karakterisering av tidspunkter for hiv-1-infeksjoner. Som et resultat ble 1 av de 4 hiv-1-infeksjonene hos deltakere som fikk kabotegravir, fastslått å være en prevalent infeksjon. Opprinnelig hazard ratio korrigert for tidlig seponering (95 % KI) fra primæranalysen er 0,12 (0,05; 0,31).

Funn fra forhåndsplanlagte undergruppeanalyser var konsistente med samlet beskyttelseeffekt, med en lavere insidensrate for hiv-1-infeksjoner observert for deltakere randomisert til kabotegravirgruppen sammenlignet med deltakere randomisert til TDF/FTC-gruppen (se tabell 8).

**Tabell 8 Insidensrate for hiv-1-infeksjoner per undergruppe i HPTN 084 (mITT, utvidet retrospektiv virologisk testing)**

Undergruppe	Kabotegravir- insidens per 100 personår	Kabotegravir- personår	TDF/FTC- insidens per 100 personår	TDF/FTC- personår	HR (95 % KI)
<b>Alder</b>					
< 25 år	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 år	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>KMI</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)

### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Apretude-injeksjoner hos barn under 12 år ved forebygging av hiv-1-infeksjon.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Kabotegravirs farmakokinetikk er tilsvarende mellom friske og hiv-infiserte personer. Variabiliteten i farmakokinetikken for kabotegravir er moderat til høy. Hos hiv-infiserte pasienter som deltok i fase III-studiene, varierte CVb% for  $C_{1au}$  mellom pasienter fra 39 til 48 %. Høyere variabilitet mellom



pasienter fra 65 til 76 % ble observert med enkeltdoseadministrering av langtidsvirkende kabotegravirinjeksjon.

**Tabell 9 Farmakokinetiske parametere etter kabotegravir oralt én gang daglig, og innledning med månedlige og intramuskulære oppfølgingsinjeksjoner hver 2. måned hos voksne**

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk gjennomsnitt (5-, 95-prosentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg•t/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Oral innledning (valgfritt) <sup>3</sup>	30 mg én gang daglig	145 (93,5; 224)	8,9 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Innledende injeksjon <sup>4</sup>	600 mg i.m. innledende dose	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injeksjon hver 2. måned <sup>5</sup>	600 mg i.m. hver 2. måned	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

<sup>1</sup> Farmakokinetiske (FK) parameterverdier var basert på individuelle post-hoc-estimer fra populasjons-FK-modeller for pasienter i fase III-behandlingsstudier.

<sup>2</sup> tau er doseringsintervall: 24 timer for oral administrering, 1 måned for innledende injeksjon og 2 måneder for annenhver-månedlige i.m.-injeksjoner av depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

<sup>3</sup> Verdier for farmakokinetiske parametere for oral innledning representerer steady-state.

<sup>4</sup> C<sub>max</sub>-verdier for innledende injeksjon reflekterer primært oral dosering fordi den innledende injeksjonen ble administrert på samme dag som den siste orale dosen, men AUC<sub>(0-tau)</sub>- og C<sub>tau</sub>-verdier reflekterer den innledende injeksjonen. Ved administrering uten oral innledning hos hiv-smittede mottakere (n = 110), var observert geometrisk middelverdi for kabotegravir (5-, 95-prosentil) C<sub>max</sub> (1 uke etter innledende injeksjon) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69), og C<sub>tau</sub> var 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

<sup>5</sup> Farmakokinetiske parameterverdier representerer steady-state.

### Absorpsjon

Kabotegravir-injeksjon viser absorpsjonsbegrenset farmakokinetikk fordi kabotegravir absorberes langsomt inn i den systemiske sirkulasjonen fra glutealmuskelen, noe som fører til opprettholdelse av plasmakonsentrasjoner. Etter én enkelt intramuskulær dose på 600 mg kan plasmakonsentrasjoner av kabotegravir detekteres på den første dagen med median kabotegravirkonsentrasjon 4 timer etter dose på 0,290 µg/ml, som er over *in-vitro*-PA-IC90 på 0,166 µg/ml, og oppnår maksimum plasmakonsentrasjon med median T<sub>max</sub> etter 7 dager. Målkonsentrasjoner oppnås etter den innledende intramuskulære (i.m.) injeksjonen (se tabell 9). Kabotegravir har blitt detektert i plasma opptil 52 uker eller mer etter administrering av én enkelt injeksjon.

### Distribusjon

Kabotegravir har sterk binding (omtrent > 99 %) til humane plasmaproteiner, basert på *in vitro*-data. Etter administrering av orale tabletter var det gjennomsnittlig tilsynelatende orale distribusjonsvolumet (V<sub>z</sub>/F) i plasma 12,3 l. Hos mennesker var estimatet av V<sub>c</sub>/F for kabotegravir i plasma 5,27 l, og V<sub>p</sub>/F var 2,43 l. Disse volumestimatene, sammen med antakelsen om høy F, tyder på noe distribusjon av kabotegravir til det ekstracellulære rommet.

Kabotegravir forekommer i det reproduktive systemet hos kvinner og menn, etter én enkelt i.m.-injeksjon på 600 mg, observert i en studie av friske deltakere (n = 15). Mediankonsentrasjoner av kabotegravir ved dag 3 (den tidligste FK-vevsprøven) var 0,49 µg/ml i cervikalt vev, 0,29 µg/ml i cervikovaginal væske, 0,37 µg/ml i vaginalt vev, 0,32 µg/ml i rektalt vev og 0,69 µg/ml i rektal væske, noe som er over *in vitro*-PA-IC90.

*In vitro* var kabotegravir ikke et substrat av organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk kationtransportør (OCT1).

## Biotransformasjon

Kabotegravir metaboliseres primært ved UGT1A1 med en liten UGT1A9-komponent. Kabotegravir er den fremherskende sirkulasjonsbestanddelen i plasma og utgjør > 90 % av totalt radiokarbon i plasma. Etter oral administrering hos mennesker elimineres kabotegravir primært via metabolisme; nyreeliminering av uendret kabotegravir er lav (< 1 % av dosen). Førtisju prosent av den totale orale dosen skilles ut i avføringen som uendret kabotegravir. Det er ikke kjent om dette helt eller delvis skyldes ikke-adsorbent legemiddel eller utskilling av glukuronid-konjugatet i galleveiene, som kan brytes ytterligere ned og danne modersubstansen i tarmlumen. Forekomst av kabotegravir ble observert i galleprøver fra tolvfingertarmen. Glukuronidmetabolitten forekom også i noen, men ikke alle, galleprøver fra tolvfingertarmen. Tjuesju prosent av den totale orale dosen skilles ut i urinen, primært som en glukuronidmetabolitt (75 % av urinradioaktivitet, 20 % av total dose).

Kabotegravir er ikke en klinisk relevant hemmer av følgende enzymer og transportører: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, transportprotein for gallesyre til galle (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug og toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug resistance protein (MRP) 2 eller MRP4.

## Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende halveringstid for kabotegravir i terminalfasen er absorpsjonsratebegrenset og estimert til å være 5,6 til 11,5 uker etter én enkelt i.m.-injeksjonsdose. Den signifikant lengre tilsynelatende halveringstiden sammenlignet med oral administrering reflekterer eliminering fra injeksjonsstedet til den systemiske sirkulasjonen. Den tilsynelatende CL/F var 0,151 l/t.

## Linearitet/ikke-linearitet

Plasmakabotegravireksponering øker proporsjonalt eller litt mindre enn proporsjonalt med dose etter enkel og gjentatt i.m.-injeksjon av doser på mellom 100 og 800 mg.

## Polymorfismer

I en metaanalyse i studier med friske og hiv-smittede deltakere hadde hiv-smittede deltakere med UGT1A1-genotyper som viste dårlig kabotegravirmetabolisme, en 1,2 gangers gjennomsnittlig økning i AUC,  $C_{max}$  og  $C_{tau}$  for kabotegravir ved steady-state etter administrering av langtidsvirkende injeksjon sammenlignet med deltakere med genotyper forbundet med normal metabolisme via UGT1A1. Disse avvikene er ikke vurdert som klinisk relevante. Ingen dosejustering er nødvendig hos personer med UGT1A1-polymorfismer.

## Spesielle populasjoner

### *Kjønn*

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på eksponeringen for kabotegravir. Dessuten ble ingen klinisk relevante forskjeller i kabotegravirkonsentrasjoner i plasma observert i HPTN 083-studien med hensyn til kjønn, inkludert hos ciskjønnede menn og transkjønnede kvinner med eller uten bruk av hormonbehandling ved kjønnsdysfori. Dosejustering på grunnlag av kjønn er derfor ikke nødvendig.

### *Etnisitet*

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av etnisitet på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på grunnlag av etnisitet er derfor ikke nødvendig.

### *Kroppsmasseindeks (KMI)*

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av KMI på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på grunnlag av KMI er derfor ikke nødvendig.

### Ungdom

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering mellom hiv-1-smittede ungdommer og hiv-1-smittede og ikke-smittede voksne deltakere fra kabotegravirutviklingsprogrammet. Derfor er dosejustering for ungdom med vekt  $\geq 35$  kg ikke nødvendig.

**Tabell 10 Predikerte farmakokinetiske parametere etter oralt kabotegravir én gang daglig og innledende intramuskulær injeksjon og oppfølgingsinjeksjoner intramuskulært hver 2. måned hos deltakende ungdommer med alder 12 til mindre enn 18 år ( $\geq 35$  kg)**

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk gjennomsnitt (5-, 95-prosentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Oral innledning <sup>3</sup> (valgfritt)	30 mg én gang daglig	193 (106, 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Innledende injeksjon <sup>4</sup>	600 mg i.m. innledende dose	2 123 (881; 4 938)	11,2 (5,63; 21,5)	1,84 (0,64; 4,52)
Injeksjon hver 2. måned <sup>5</sup>	600 mg i.m. hver 2. måned	4 871 (2 827; 8 232)	7,23 (3,76; 14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

<sup>1</sup> Farmakokinetiske (FK) parameterverdier ble basert på populasjons-FK-modellsimuleringer i en virtuell populasjon av hiv-1-smittede ungdommer med vekt 35–156 kg.

<sup>2</sup> tau er doseringsintervall: 24 timer for oral administrering, 1 måned for innledende injeksjon og 2 måneder for annenhver-månedlige i.m.-injeksjoner av depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

<sup>3</sup> Verdier for farmakokinetiske parametere for oral innledning representerer steady-state.

<sup>4</sup> C<sub>max</sub>-verdier for innledende injeksjon reflekterer primært oral dosering fordi den innledende injeksjonen ble administrert på samme dag som den siste orale dosen, men AUC<sub>(0-tau)</sub>- og C<sub>tau</sub>-verdier reflekterer den innledende injeksjonen.

<sup>5</sup> Farmakokinetiske parameterverdier representerer steady-state.

### Eldre

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av kabotegravir viste ingen klinisk relevant effekt av alder på eksponeringen av kabotegravir. Farmakokinetiske data for kabotegravir hos personer som er  $> 65$  år, er begrenset.

### Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke observert klinisk betydningsfulle farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL  $< 30$  ml/min og ikke på dialyse) og tilsvarende friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig hos personer med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ikke på dialyse). Kabotegravir er ikke undersøkt hos personer på dialyse.

### Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke observert klinisk betydningsfulle farmakokinetiske forskjeller mellom personer med moderat nedsatt nyrefunksjon og tilsvarende friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig for personer med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B). Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C på farmakokinetikken til kabotegravir har ikke blitt undersøkt.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

### Karsinogenese og mutagenese

Kabotegravir var ikke mutagent eller klastogent under bruk av *in vitro*-tester på bakterier og dyrkede pattedyrceller samt i en mikronukleær *in vivo*-analyse på gnagere. Kabotegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier på mus og rotte.

## Reproduksjonstoksikologiske studier

Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet hos rotter som ble gitt kabotegravir i orale doser på opptil 1 000 mg/kg/dag (> 20 ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt dose (MRHD) på 30 mg/dag oralt).

I en embryo-føtal utviklingsstudie ble det ikke observert negative utviklingsresultater etter oral administrering av kabotegravir hos drektige kaniner opptil en maternal toksisk dose på 2 000 mg/kg/dag (0,66 ganger eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD) eller hos drektige rotter ved doser opptil 1 000 mg/kg/dag (> 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD). Hos rotter ble det sett endringer i føtal vekst (redusert kroppsvekt) ved en oral dose på 1 000 mg/kg/dag. Studier på drektige rotter viste at kabotegravir krysser placenta og kan bli detektert i føtalt vev.

I pre- og post-natale (PPN) studier på rotter induserte kabotegravir reproduserbart en forsinket start av fødsel samt en økning av antallet dødfødsler og neonatal mortalitet ved oral dose på 1 000 mg/kg/dag (> 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD). Ved en lavere dose på 5 mg/kg/dag (ca. 10 ganger eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD) ble kabotegravir ikke forbundet med forsinket fødsel eller neonatal mortalitet. I studier på kaniner og rotter var det ingen effekt på overlevelse ved forløsning med keisersnitt. Tatt i betraktning eksponeringsforholdet er relevansen for mennesker ukjent.

## Toksisitet ved gjentatt dose

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser av kabotegravir har blitt evaluert i studier av toksisitet ved gjentatt oral dose på rotter (26 uker) og aper (39 uker). Det ble ikke observert legemiddelrelaterte bivirkninger hos rotter eller aper som fikk kabotegravir oralt med doser opptil henholdsvis 1 000 mg/kg/dag eller 500 mg/kg/dag.

I en 14- og 28-dagers toksisitetsstudie på aper ble det observert gastro-intestinale (GI) effekter (tap av kroppsvekt, oppkast, løs/vandig avføring samt moderat til alvorlig dehydrering). Dette skyldtes lokal administrering av legemiddel (oralt) og ikke systemisk toksisitet.

I en 3-måneders studie på rotter der kabotegravir ble administrert med månedlig subkutan (s.c.) injeksjon (opptil 100 mg/kg/dose), månedlig i.m.-injeksjon (opptil 75 mg/kg/dose) eller ukentlig s.c.-injeksjon (100 mg/kg/dose), ble det ikke registrert bivirkninger og ingen nye målorgantoksisiteter (ved eksponeringer > 49 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD av 600 mg i.m.-dose).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Mannitol (E421)  
Polysorbat 20 (E432)  
Makrogol (E1521)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnet hetteglass

3 år

### Holdbarhet for suspensjon i sprøyte

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 2 timer ved 25 °C.

Når suspensjonen er trukket inn i sprøyten, skal injeksjonen settes så snart som mulig, men den kan oppbevares i opptil 2 timer. Etter 2 timer skal legemiddelet, sprøyten og nålen kastes. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser for bruk være brukerens ansvar.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

### Uåpnet hetteglass

Skal ikke fryses.

### Suspensjon i sprøyte

Oppbevares ved høyst 25 °C (se pkt. 6.3).

## **6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering**

Brunt 3 ml type I-hetteglass med bromobutylgummipropp og en grå beskyttelse i aluminium med et oransje plastflipplukk.

Pakningsstørrelser på 1 hetteglass eller 25 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hold godt tak i hetteglasset, og rist det kraftig i 10 sekunder. Snu hetteglasset opp ned, og sjekk resuspensjonen. Suspensjonen skal se homogen ut. Dersom den ikke er homogen, rist hetteglasset på nytt. Det er normalt at det forekommer små luftbobler.

Komplette instruksjoner vedrørende bruk og håndtering av Apretude-injeksjon finnes i pakningsvedlegget (se Bruksanvisning).

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Apretude 30 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kabotegravirinnatrium tilsvarende 30 mg kabotegravir.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 155 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite, ovale, filmdrasjerte tabletter (ca. 8,0 mm x 14,3 mm), preget med "SV CTV" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Apretude er indisert i kombinasjon med tiltak for sikker sex som kortsiktig preeksponeringsprofylakse (PrEP) for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom med høy risiko, som veier minst 35 kg (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Apretude-tabletter kan brukes som:

- oral innledning for å evaluere hvordan Apretude tolereres før administrering av langtidsvirkende kabotegravirinjeksjon.
- oral PrEP for personer som går glipp av planlagt dosering med kabotegravirinjeksjon.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Apretude skal forskrives av en lege med erfaring fra PrEP-behandling mot hiv.

Personer må testes for hiv-1 før behandling med kabotegravir innledes (se pkt. 4.3). En kombinert antigen/antistoff-test så vel som en hiv-RNA-basert test må begge være negative. Forskrivere anbefales å utføre begge tester, selv om resultatet av den hiv-RNA-baserte testen vil være tilgjengelig etter oral administrasjon. Dersom en kombinert testingsstrategi som inkluderer begge tester ikke er tilgjengelig, bør testing følge lokale retningslinjer.

Før behandling med Apretude startes, skal det foretas en nøye utvelgelse av personer som godtar den nødvendige doseringsplanen, og de skal informeres om viktigheten av å følge planen for doseringsbesøk for å bidra til å redusere risikoen for å bli smittet med hiv-1.

For å vurdere toleransen (se tabell 1) kan helsepersonell og personen bestemme seg for å benytte kabotegravirtabletter som en oral innledning før oppstart av Apretude-injeksjoner, eller de kan begynne med Apretude-injeksjoner direkte (se preparatomtalen for Apretude-injeksjon).

## Dosering

### *Oral innledning*

Når de brukes til oral innledning, skal kabotegravirtabletter tas i ca. én måned (minst 28 dager) for å evaluere toleransen for kabotegravir (se pkt. 4.4). Det skal tas én Apretude-tablett på 30 mg én gang daglig uten mat.

**Tabell 1 Anbefalt doseringsplan**

	<b>Oral innledning</b>
<b>Legemiddel</b>	<b>I måned 1</b>
Apretude	30 mg én gang daglig

### *Oral dosering for uteblitte injeksjoner av kabotegravir.*

Hvis en forsinkelse på mer enn 7 dager fra et planlagt injeksjonsbesøk ikke kan unngås, kan Apretude-tabletter på 30 mg brukes én gang daglig for å erstatte ett planlagt injeksjonsbesøk. Første dose med oral behandling skal tas to måneder (+/- 7 dager) etter siste injeksjon med kabotegravir. For varighet av PrEP-behandling utover to måneder anbefales et alternativt PrEP-regime.

Injeksjonsdosering skal gjenopptas den dagen oral dosering er fullført, eller innen 3 dager etter dette (se preparatomtalen for Apretude.injeksjon).

### *Uteblitte doser*

Hvis personen går glipp av en dose med Apretude-tabletter, skal personen ta den uteblitte dosen så snart som mulig, forutsatt at den neste dosen ikke skal tas innen 12 timer. Hvis neste dose skal tas innen 12 timer, skal personen ikke ta den glemte dosen, men bare fortsette i henhold til den vanlige doseringsplanen.

### *Oppkast*

Hvis en person kaster opp innen 4 timer etter å ha tatt Apretude-tabletter, skal vedkommende ta en ny Apretude-tablett. Hvis en person kaster opp mer enn 4 timer etter å ha tatt Apretude-tabletter, trenger personen ikke å ta en ny tablett før den neste vanlige planlagte dosen.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer. Det er begrenset mengde data på bruken av kabotegravir hos personer som er 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig for personer med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B). Kabotegravir har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C [se pkt. 5.2]).

Ved administrering hos en person med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal kabotegravir brukes med forsiktighet.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos personer med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min og ikke på dialyse [se pkt. 5.2]). Kabotegravir er ikke undersøkt hos personer som har nyresykdom i sluttstadiet og får nyreerstattende behandling. Siden kabotegravir har en proteinbinding på over 99 %, er det ikke forventet at dialyse endrer eksponeringer for kabotegravir. Ved administrering hos en person som får nyreerstattende behandling, skal kabotegravir brukes med forsiktighet.



### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av kabotegravir hos barn og unge som veier mindre enn 35 kg, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Personer med ukjent eller positiv hiv-1-status (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk med rifampicin, rifapentin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin eller fenobarbital (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Samlet strategi for forebygging av hiv-1-infeksjon

Apretude vil ikke alltid være effektiv i å forebygge hiv-1-infeksjon (se pkt. 5.1).

Kabotegravirkonsentrasjoner assosiert med signifikant antiviral aktivitet (>4 ganger proteinjustert inhibitor-konsentrasjon, PA-IC90, se pkt. 5.2) er oppnådd og opprettholdt innen timer etter oppstart av oral innledning. Den eksakte tiden fra oppstart av behandling med Apretude for hiv-1-PrEP til maksimal beskyttelse mot hiv-1-infeksjon er ukjent.

Apretude skal brukes til PrEP som en del av en samlet strategi for forebygging av hiv-1-infeksjon inkludert bruk av andre tiltak for å forebygge hiv (bl.a. kjennskap til hiv-1-status, regelmessig testing for andre seksuelt overførte infeksjoner og bruk av kondom).

Apretude skal bare brukes til å redusere risikoen for å få hiv-1 hos personer som er bekreftet som hiv-negative (se pkt. 4.3). Det skal hyppig bekreftes på nytt at personen er hiv-negativ. En kombinert antigen/antistoff-test så vel som en hiv-RNA-basert test må begge være negative. Forskrivere anbefales å utføre begge tester, selv om resultatet av den hiv-RNA-baserte testen vil være tilgjengelig etter oral administrasjon. Dersom en kombinert testingsstrategi som inkluderer begge tester ikke er tilgjengelig, bør testing følge lokale retningslinjer.  
lokale retningslinjer, mens man tar Apretude.

Hvis symptomer som samsvarer med akutt virusinfeksjon forekommer og er observert nylig (< 1 måned), foreligger det mistanke om hiv-1, og hiv-1-status skal bekreftes på nytt.

#### Potensiell risiko for resistens

Det er en potensiell risiko for å utvikle resistens mot kabotegravir hvis en person får hiv-1 enten før eller mens vedkommende tar eller etter seponering av kabotegravir. For å minimere denne risikoen, er det avgjørende at negativ hiv-1-status bekreftes med jevnlig intervaller. En kombinert antigen/antistoff-test så vel som en hiv-RNA-basert test må begge være negative. Forskrivere anbefales å utføre begge tester, selv om resultatet av den hiv-RNA-baserte testen vil være tilgjengelig etter oral administrasjon. Dersom en kombinert testingsstrategi som inkluderer begge tester ikke er tilgjengelig, bør testing følge lokale retningslinjer.

Personer som diagnostiseres med hiv-1, skal umiddelbart begynne med antiretroviral behandling (ART).

Apretude alene utgjør ikke et komplett regime for behandling mot hiv-1, og hiv-1-resistensmutasjoner har vist seg hos noen personer med uoppdaget hiv-1-infeksjon, som bare tok Apretude.

Alternative former for PrEP skal vurderes etter seponering av kabotegravir for personer som fortsatt har risiko for å få hiv, og startes innen 2 måneder etter den siste kabotegravirinjeksjonen.

### Viktigheten av etterlevelse

Personer skal regelmessig informeres om å strengt følge den anbefalte planen for dosering ved oral innledning for å redusere risikoen for å få hiv-1 og potensielt utvikle resistens.

### Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med integrasehemmere inkludert kabotegravir. Disse reaksjonene gjorde seg gjeldende i form av utslett, konstitusjonelle symptomer og i enkelte tilfeller organsvekkelse, herunder leverskade. Apretude og andre mistenkte legemidler skal seponeres umiddelbart hvis det oppstår tegn eller symptomer på overfølsomhet (herunder, men ikke begrenset til, kraftig utslett, eller utslett ledsaget av feber, generell sykdomsfølelse, fatigue, muskel- eller leddsmertner, blemmer, sår i munnhulen, konjunktivitt, hevelser i ansiktet, hepatitt, eosinofili eller angioødem). Klinisk status, herunder leveraminotransferase, skal overvåkes og egnet behandling innledes (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Levertoksisitet

Levertoksisitet har blitt rapportert hos et begrenset antall personer som fikk kabotegravir, med eller uten kjent pre-eksisterende leversykdom (se pkt. 4.8). Administrering av innledende oral behandling med kabotegravir ble brukt i kliniske studier for å bidra til å identifisere personer som kan ha risiko for levertoksisitet.

Klinisk overvåking og overvåking av laboratorieprøver anbefales, og Apretude-tabletter skal seponeres hvis levertoksisitet blir bekreftet, og personer skal behandles som klinisk indisert.

### Ungdommer

Selv mordstanker og selvmordsforsøk har blitt rapportert med kabotegravir, spesielt hos de med pre-eksisterende psykisk lidelse (se pkt. 4.8). Kliniske studier viste ikke økning i insidensen for psykiske lidelser hos ungdommer sammenlignet med voksne. Gitt sårbarheten til ungdomspopulasjonen, skal ungdommer rådes før forskrivning og periodisk mens de får Apretude, og behandles som klinisk indisert.

### Interaksjoner med legemidler

Forsiktighet skal utvises ved forskrivning av Apretude-tabletter sammen med legemidler som kan redusere dets eksponering (se pkt. 4.5).

Polyvalent kation som inneholder antacider, anbefales tatt minst 2 timer før og 4 timer etter at Apretude-tabletter tas (se pkt. 4.5).

### Hjelpestoffer

Personer med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekten av andre virkestoffer på farmakokinetikken til kabotegravir

Kabotegravir metaboliseres primært ved uridindifosfat-glukuronosyl-transferase (UGT) 1A1 og i mindre grad ved UGT1A9. Legemidler som i stor grad inducerer UGT1A1 eller UGT1A9, forventes å redusere konsentrasjoner av kabotegravir i plasma, noe som fører til manglende effekt (se pkt. 4.3 og tabell 2 nedenfor). Ved lite virksom metabolisering av UGT1A1, som representerer en maksimal klinisk UGT1A1-hemming, økte gjennomsnittlig AUC,  $C_{max}$  og  $C_{tau}$  for oralt kabotegravir med opptil 1,5 gang (se pkt. 5.2). Det anbefales ingen dosejusteringer for Apretude ved forekomst av UGT1A1-hemmere.

Kabotegravir er et substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP), men på grunn av den høye permeabiliteten forventes det ingen endring i absorpsjonen ved samtidig administrering med enten P-gp- eller BCRP-hemmere.

### Effekten av kabotegravir på farmakokinetikken til andre legemidler

*In vivo* viste kabotegravir ingen effekt på midazolam, en cytokrom P450 (CYP) 3A4-probe. *In vitro* induserte kabotegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

*In vitro* hemmet kabotegravir de organiske aniontransportørene (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) og OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ). Kabotegravir kan øke AUC for OAT1/3-substrater med opptil ca. 80 %. Det rådes derfor til å utvise forsiktighet ved samtidig dosering av OAT1/3-substratlegemidler med lav terapeutisk indeks (f.eks. metotreksat).

Basert på *in vitro*-profilen og den kliniske legemiddelinteraksjonsprofilen er det ikke forventet at kabotegravir endrer konsentrasjonene av andre antiretrovirale legemidler, herunder proteasehemmere, nukleoside revers transkriptasehemmere, ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere, integrasehemmere, inngangshemmere og ibalizumab.

Legemiddelinteraksjonsdataene som er oppgitt i tabell 2, stammer fra studier med oralt kabotegravir (økning er angitt med "↑", reduksjon med "↓", ingen endring med "↔", arealet under konsentrasjon versus tid-kurven med "AUC", observert maksimal konsentrasjon med " $C_{max}$ " og konsentrasjon ved enden av doseringsintervallet med " $C_{\tau}$ ").

**Tabell 2 Legemiddelinteraksjoner**

<b>Legemidler inndelt i terapeutiske områder</b>	<b>Interaksjon</b> Endring i geometrisk gjennomsnitt (%)	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrering</b>
<i>Antivirale hiv-1-legemidler</i>		
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer: Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{max}$ ↑ 4 % $C_{\tau}$ ↔ 0 %	Etravirin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av Apretude-tabletter.
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % $C_{max}$ ↑ 5 % $C_{\tau}$ ↑ 14 %  Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % $C_{max}$ ↓ 4 % $C_{\tau}$ ↓ 8 %	Rilpivirin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma eller vice versa. Det er ikke nødvendig med justering av Apretude- eller rilpivirindose ved samtidig administrering.
<i>Antikonvulsiva</i>		

Karbamazepin Okskarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolske indukere kan gi signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjoner i plasma, samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Antacider</i>		
Antacider (f.eks. magnesium, aluminium eller kalsium)	Kabotegravir ↓	Ko-administrering av antacidsupplementer har potensial til å redusere absorpsjon av oralt kabotegravir og er ikke undersøkt. Antacidprodukter som inneholder polyvalente kationer, anbefales administrert minst 2 timer før eller 4 timer etter oralt Apretude (se pkt. 4.4).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 6 %	Rifampicin gir signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjon i plasma, noe som sannsynligvis fører til tap av terapeutisk effekt. Doseringsanbefalinger for samtidig administrering av Apretude og rifampicin har ikke blitt fastslått, og samtidig administrering av Apretude og rifampicin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin kan gi signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjoner i plasma, samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C <sub>max</sub> ↓ 17 % C <sub>t</sub> ↓ 26 %	Rifabutin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Orale prevensjonsmidler</i>		
Etinyløstradiol (EE) og levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 8 % C <sub>t</sub> ↔ 0 %  LNG ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>t</sub> ↑ 7 %	Kabotegravir gav ingen signifikant, klinisk relevant endring av etinyløstradiol- og levonorgestrelkonsentrasjoner i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av orale prevensjonsmidler ved samtidig administrering med Apretude-tabletter.

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal nytten og risikoene ved å starte/fortsette PrEP med Apretude drøftes.

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av kabotegravir hos gravide kvinner. Effekten av kabotegravir på graviditet er ukjent.

Kabotegravir viste ingen teratogene effekter under studier på drektige rotter og kaniner, men eksponering for doser høyere enn den terapeutiske dosen viste reproduksjonstoksisitet hos dyr (se pkt. 5.3). Relevansen for graviditet hos mennesker er ukjent.

Apretude-tabletter er ikke anbefalt under graviditet med mindre den forventede nytten oppveier for den potensielle risikoen for fosteret.

### Amming

Det er forventet at kabotegravir skilles ut i morsmelk hos mennesker basert på data fra dyr, selv om dette ikke har blitt bekreftet hos mennesker.

Det anbefales at kvinner ammer kun hvis den forventede nytten oppveier den potensielle risikoen for spedbarnet.

### Fertilitet

Det er ingen data på effektene av kabotegravir på fertilitet hos menn eller kvinner. Dyrestudier indikerer ingen effekter av kabotegravir på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Personer skal informeres om at det er rapportert om svimmelhet, døsighet og fatigue under behandling med Apretude-tabletter. Det skal tas hensyn til personens kliniske status og Apretude-tabletters bivirkningsprofil ved vurdering av personens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra HPTN 083 var: hodepine (17 %) og diaré (14 %).

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra HPTN 084 var: hodepine (23 %) og økt transaminase (19 %).

### Bivirkningstabell

Bivirkninger av kabotegravir ble identifisert fra de kliniske fase III-studiene, HPTN 083 og HPTN 084 og data etter markedsføring. I HPTN 083 var median tid på blindet studielegemiddel 65 uker og 2 dager (1 dag til 156 uker og 1 dag), med en total eksponering for kabotegravir på 3 231 personår. I HPTN 084 var median tid på blindet studielegemiddel 64 uker og 1 dag (1 dag til 153 uker og 1 dag), med en total eksponering for kabotegravir på 2 009 personår.

Bivirkningene som er identifisert for kabotegravir hos voksne og ungdommer, er oppført i tabell 3 etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 3 Bivirkningstabell**

MedDRA- organklassesystem (SOC)	Frekvenskategori	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet* <sup>4</sup>
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Unormale drømmer Insomni Depresjon Angst
	Mindre vanlige	Selvmondsforsøk <sup>4</sup> , selvmordstanker <sup>4</sup> (særlig hos pasienter med en psykisk lidelse)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døsighet
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré
	Vanlige	Kvalme Abdominalsmerte <sup>1</sup> Flatulens Oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Levertoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett <sup>2</sup>
	Mindre vanlige	Urtikaria* <sup>4</sup> Angioødem* <sup>4</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi <sup>3</sup>
	Vanlige	Fatigue Generell sykdomsfølelse
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt transaminase
	Mindre vanlige	Vektøkning Økt bilirubin i blodet

<sup>1</sup>Abdominalsmerte omfatter følgende MedDRA-foretrukne gruppetermer: øvre abdominalsmerte og abdominalsmerte.

<sup>2</sup>Utslett omfatter følgende MedDRA-foretrukne gruppetermer: utslett, erytematøst utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, morbilliformt utslett, papulært utslett, pruritisks utslett.

<sup>3</sup>Pyreksi omfatter følgende MedDRA-foretrukne gruppetermer: pyreksi og varm følelse.

<sup>4</sup>Denne bivirkningen ble identifisert ved rapportering etter markedsføring. Frekvenskategoriene er basert på personer som ble eksponert for kabotegravir i randomiserte kliniske studier.

\*Se pkt. 4.4

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Vektøkning*

Ved tidspunktene uke 41 og uke 97 i HPTN 083, hadde deltakere som fikk kabotegravir, en median vektøkning på henholdsvis 1,2 kg (interkvartil intervall [IQR] -1,0; 3,5; n = 1 623) og 2,1 kg (IQR; -0,9; 5,9 n = 601) i forhold til baseline. Deltakerne i gruppen som fikk tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) / emtricitabin (FTC), hadde en median vektøkning på henholdsvis 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4; n = 1 611) og 1,0 kg (IQR; -1,9; 4,0 n = 598) i forhold til baseline.

Ved tidspunktene uke 41 og uke 97 i HPTN 084, hadde deltakere som fikk kabotegravir, en median vektøkning på henholdsvis 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0; n = 1 151) og 4,0 kg (IQR; 0,0; 8,0 n = 216) i forhold til baseline. Deltakerne i gruppen som fikk tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) / emtricitabin (FTC), hadde en median vektøkning på henholdsvis 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0; n = 1 131) og 3,0 kg (IQR; -1,0; 6,0 n = 218) i forhold til baseline.

### *Endringer i laboratoriekjemi*

I både HPTN 083 og HPTN 084, ble det observert at en tilsvarende andel av deltakere i kabotegravirgruppen og TDF/FTC-gruppen hadde forhøyede levertransaminaser (ALAT/ASAT), og maksimale økninger etter baseline, var for det meste av grad 1 og 2. Antallet deltakere i kabotegravirgruppen vs. TDF/FTC-gruppen i HPTN 083 som opplevde maksimalt ALAT-nivå av grad 3 eller 4 etter baseline, var henholdsvis 40 (2 %) vs. 44 (2 %) og for ASAT-nivå av grad 3 eller 4 68 (3 %) vs. 79 (3 %). Antallet deltakere i kabotegravirgruppen vs. TDF/FTC-gruppen i HPTN 084 som opplevde maksimalt ALAT-nivå av grad 3 eller 4 etter baseline, var henholdsvis 12 (< 1 %) vs. 18 (< 1 %) og for ASAT-nivå av grad 3 eller 4 15 (< 1 %) vs. 14 (< 1 %).

Noen få deltakere i både kabotegravirgruppen og TDF/FTC-gruppen hadde økning i bivirkninger av ASAT eller ALAT som resulterte i seponering av studielegemidlet. Henholdsvis var antallet deltakere i kabotegravir vs. TDF/FTC-gruppen i HPTN 083 som avbrøt på grunn av økt ALAT: 29 (1 %) vs. 31 (1 %) og på grunn av økt ASAT: 7 (< 1 %) vs. 8 (< 1 %). Antallet deltakere i kabotegravir vs. TDF/FTC-gruppen i HPTN 084 som avbrøt på grunn av økt ALAT var 12 (< 1%) vs. 15 (< 1%) og det var ingen seponeringer på grunn av økt ASAT.

### Ungdommer

Basert på data fra to åpne kliniske multisenterstudier hos 64 ikke-hiv-smittede risikoutsatte ungdommer (under 18 år og med vekt  $\geq$  35 kg ved innmelding) som fikk kabotegravir, ble det ikke identifisert noen nye sikkerhetsproblemer hos ungdommer sammenlignet med sikkerhetsprofilen som var etablert hos voksne som fikk kabotegravir for hiv-1-PrEP i HPTN 083 og HPTN 084.

Basert på data fra uke 16-analysen i MOCHA-studien hos 23 hiv-smittede ungdommer (med alder minst 12 år og vekt  $\geq$  35 kg) som fikk bakgrunns-kombinert antiretroviral terapi, ble det ikke identifisert noen nye sikkerhetsproblemer hos ungdommer med tillegg av oralt kabotegravir etterfulgt av injiserbart kabotegravir (n = 8) sammenlignet med sikkerhetsprofilen som var etablert med kabotegravir hos voksne (se pkt. 5.1).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen spesifikk behandling for Apretude-overdose. Ved overdosering skal personen gis støttende behandling med egnet overvåkning etter behov.

Kabotegravir er kjent for høy proteinbinding i plasma, og dialyse vil derfor sannsynligvis ikke bidra til å fjerne legemidlet fra kroppen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, integrasehemmer, ATC-kode: J05AJ04

#### Virkningsmekanisme

Kabotegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA)-integrasjon, som er vesentlig for hiv-replikeringssyklusen.

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Kabotegravir utviste antiviral aktivitet mot laboratoriestammer av villtype hiv-1 med gjennomsnittlige konsentrasjoner av kabotegravir nødvendig for å redusere viral replikering med 50 prosent ( $EC_{50}$ )-verdier på 0,22 nM i mononukleære celler i perifert blod (PBMC-er), 0,74 nM i 293T-celler og 0,57 nM i MT-4-celler. Kabotegravir demonstrerte antiviral aktivitet i cellekultur mot et panel av 24 kliniske hiv-1-isolater (tre i hver gruppe av M-klader A, B, C, D, E, F og G, samt 3 i gruppe O) med  $EC_{50}$ -verdier som varierte fra 0,02 nM til 1,06 nM for hiv-1. Kabotegravir- $EC_{50}$ -verdier mot tre kliniske hiv-2-isolater varierte fra 0,10 nM til 0,14 nM.

##### *Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale legemidler*

Ingen legemidler med iboende anti-hiv-aktivitet var antagonistisk med kabotegravirs antiretrovirale aktivitet (*in vitro*-undersøkelser ble utført i kombinasjon med rilpivirin, lamivudin, tenofovir og emtricitabin).

##### *Resistens in vitro*

Isolasjon fra villtype hiv-1 og aktivitet mot resistente stammer: Virus med > 10 gangers økning i  $EC_{50}$  for kabotegravir ble ikke observert under 112 dagers passasje av stamme IIIB. Følgende integrase (IN)-mutasjoner viste seg etter passasje av villtype hiv-1 (med T124A-polymorfisme) når kabotegravir var til stede: Q146L (fold-change-intervall 1,3–4,6), S153Y (fold-change-intervall 2,8–8,4) og I162M (fold-change = 2,8). Som nevnt ovenfor er påvisningen av T124A et valg av en pre-eksisterende minoritetsvariant som ikke har differensiell følsomhet overfor kabotegravir. Ingen aminosyresubstitusjoner i integraseregionen ble valgt ved passasje av villtype hiv-1 NL-432 når 6,4 nM av kabotegravir var til stede på dag 56.

Blant de multiple mutantene ble høyeste fold-change (FC) sett med mutanter som inneholdt Q148K eller Q148R. E138K/Q148H gav en 0,92 gangers reduksjon i følsomheten for kabotegravir, men E138K/Q148R gav en 12 gangers reduksjon i følsomheten, og E138K/Q148K gav en 81 gangers reduksjon i følsomheten for kabotegravir. G140C/Q148R og G140S/Q148R gav henholdsvis en 22 og 12 gangers reduksjon i følsomheten for kabotegravir. Mens N155H ikke endret følsomhet for kabotegravir, gav N155H/Q148R en 61 gangers reduksjon i følsomheten for kabotegravir. Andre multiple mutanter som gav en FC mellom 5 og 10, er: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) og E92Q/N155H (FC = 5,3).

##### *Resistens in vivo*

##### *HPTN 083*

I den primære analysen i HPTN 083-studien var det 13 nye infeksjoner i kabotegravirarmen og 39 nye infeksjoner i tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) / emtricitabin (FTC)-armen. I kabotegravirarmen forekom 5 nye infeksjoner mens man fikk kabotegravir-PrEP-injeksjoner, hvorav 4 deltakere fikk injeksjoner til rett tid og 1 deltaker fikk én injeksjon utenfor planen. Fem nye infeksjoner forekom  $\geq 6$



måneder etter siste dose av kabotegravir-PrEP. Tre nye infeksjoner forekom i perioden med oral innledning.

Hiv-genotyping og -fenotyping ble forsøkt ved første besøk der hiv-virusbelastningen var > 500 kopier/ml. Av de 13 nye infeksjonene i kabotegravirarmen hadde 4 deltakere INSTI-resistensmutasjoner. I TDF/FTC-armen omfattet de 4 deltakerne med NRTI-resistens (inkludert 3 som hadde multiklasseresistens) 3 med M184V/I og én med K65R.

Ingen av de 5 deltakerne som ble smittet etter langvarig avbrudd av kabotegraviradministrering, hadde INSTI-resistensmutasjoner. Verken genotype eller fenotype kunne genereres for én av de 5 deltakerne, med bare 770 kopier/ml av hiv-1-RNA. Integrasefenotype kunne ikke genereres for én av de gjenværende 4 deltakerne. De gjenværende 3 deltakerne bevarte følsomhet for alle INSTI-er.

Tre deltakere ble smittet i fasen med oral innledning før de fikk kabotegravirinjeksjoner. Én deltaker med ikke-detekterbare kabotegravirnivåer i plasma hadde ingen INSTI-resistensmutasjoner og var følsom for alle INSTI-er. To deltakere med detekterbare kabotegravirkonsentrasjoner i plasma hadde INSTI-resistensmutasjoner. Den første deltakeren hadde INSTI-resistensmutasjonene E138E/K, G140G/S, Q148R og E157Q. Integrasefenotype kunne ikke genereres. Den andre deltakeren hadde INSTI-resistensmutasjonene E138A og Q148R. Dette viruset var resistent overfor kabotegravir (fold-change = 5,92), men følsomt for dolutegravir (fold-change = 1,69).

Fem deltakere fikk hiv-1 på tross av kabotegravirinjeksjoner til rett tid for 4 deltakere og én injeksjon utenfor planen for én deltaker. To deltakere hadde virusbelastning som var for lav til å bli analysert. Den tredje deltakeren hadde ingen INSTI-resistens ved første viremiske besøk (uke 17), men hadde R263K 112 og 117 dager senere. Selv om fenotype ikke kunne bestemmes 112 dager senere, viste fenotype ved dag 117 at dette viruset var følsomt for både kabotegravir (fold-change = 2,32) og dolutegravir (fold-change = 2,29). Den fjerde deltakeren hadde INSTI-resistensmutasjonene G140A og Q148R. Fenotypen viste resistens mot kabotegravir (fold-change = 13), men følsomhet for dolutegravir (fold-change = 2,09). Den femte deltakeren hadde ingen INSTI-resistensmutasjoner.

I tillegg til de 13 nye infeksjonene var ytterligere én deltaker smittet med hiv-1 ved innmelding og hadde ingen INSTI-resistensmutasjoner på det tidspunktet, men 60 dager senere ble INSTI-resistensmutasjon E138K og Q148K oppdaget. Fenotype kunne ikke genereres.

Etter den primære analysen ble det utført utvidet retrospektiv virologisk testing for bedre karakterisering av tidspunkter for hiv-infeksjoner. Som et resultat ble én av de 13 infeksjonene hos en deltaker som fikk kabotegravirinjeksjoner til rett tid, fastslått å være en prevalent infeksjon.

#### *HPTN 084*

I den primære analysen i HPTN 084-studien var det 4 nye infeksjoner i kabotegravirarmen og 36 nye infeksjoner i TDF/FTC-armen.

I kabotegravirarmen forekom 2 nye infeksjoner mens man fikk injeksjoner; én deltaker hadde 3 forsinkede kabotegravirinjeksjoner, og begge hadde ikke overholdt planen for oralt kabotegravir.

To nye infeksjoner forekom etter den siste dosen av oralt kabotegravir; og begge deltakerne fulgte ikke planen for oralt kabotegravir. Det første besøket med hiv-positivitet forekom omtrent 11 uker etter innmelding for én deltaker og 57 uker etter innmelding for den andre.

Hiv-genotyping ble forsøkt ved første besøk der hiv-virusbelastningen var > 500 kopier/ml (første viremiske besøk). Hiv-genotypingresultater var tilgjengelig for 3 av de 4 deltakerne i kabotegravirarmen. Ingen vesentlige INSTI-resistensmutasjoner ble oppdaget.

Hiv-genotypingresultater var tilgjengelige for 33 av de 36 nye infeksjonene i TDF/FTC-gruppen. Én deltaker hadde en vesentlig NRTI-mutasjon (M184V), og denne deltakeren hadde også NNRTI-

resistens med mutasjonen K103N. Ni andre deltakere hadde NNRTI-resistens (7 hadde K103N, alene eller med E138A eller P225H; 1 hadde K101E alene; 1 hadde E138K alene).

Etter den primære analysen ble det utført utvidet retrospektiv virologisk testing for bedre karakterisering av tidspunkter for hiv-1-infeksjoner. Som et resultat ble 1 av de 4 hiv-1-infeksjonene hos deltakere som fikk kabotegravir, fastslått å være en prevalent infeksjon.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av kabotegravir for PrEP har blitt evaluert i to randomiserte (1:1), dobbeltblindede, multisenterbaserte, to-armers, kontrollerte studier. Effekten av kabotegravir ble sammenlignet med daglig oralt tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) / emtricitabin (FTC).

Deltakere som var randomisert til å få kabotegravir, startet innledende oral dosering med én kabotegravirtablett på 30 mg og én placebo daglig i opptil 5 uker, etterfulgt av intramuskulær (i.m.) injeksjon (én enkelt injeksjon på 600 mg ved måned 1 og 2 og deretter hver 2. måned og én placebotablett daglig). Deltakere som ble randomisert til å få TDF/FTC, startet med oralt TDF 300 mg / FTC 200 mg og placebo i opptil 5 uker, etterfulgt av oralt TDF 300 mg / FTC 200 mg daglig og placeboinjeksjon (i.m.) (3 ml, 20 % injiserbar lipidemulsjon ved måned 1 og 2 og deretter hver 2. måned).

### *HPTN 083*

I HPTN 083, en non-inferioritetsstudie, ble 4 566 ciskjønnete menn og transkjønnede kvinner som har sex med menn, randomisert 1:1 og fikk deretter enten kabotegravir (n = 2 281) eller TDF/FTC (n = 2 285) som blindede studielegemidler inntil uke 153.

Ved baseline var median alder hos deltakerne 26 år, 12 % var transkjønnede kvinner, 72 % var ikke-hvite, 67 % var < 30 år og < 1 % var over 60 år.

Det primære endepunktet var raten av nye hiv-infeksjoner blant deltakere randomisert til oralt kabotegravir og kabotegravirinjeksjoner sammenlignet med oralt TDF/FTC (korrigert for tidlig seponering). Den primære analysen demonstrerte superioritet hos kabotegravir sammenlignet med TDF/FTC med en 66 % reduksjon i risikoen for å få hiv-infeksjon, hazard ratio (95 % KI) 0,34 (0,18; 0,62). Ytterligere testing viste at én av infeksjonene på kabotegravir var prevalent, noe som gav en 69 % reduksjon i risikoen for infeksjon i forhold til TDF/FTC (se tabell 4).

**Tabell 4 Primært effektendepunkt: Sammenligning av insidensrater av hiv-infeksjoner i randomisert fase i HPTN 083 (mITT, utvidet retrospektiv virologisk testing)**

	<b>Kabotegravir (N = 2 278)</b>	<b>TDF/FTC (N = 2 281)</b>	<b>Superioritet P-verdi</b>
Personår	3 211	3 193	
Hiv-1-infeksjoner (insidensrate per 100 personår)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Hazard ratio (95 % KI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

<sup>1</sup>Etter den primære analysen ble det utført utvidet retrospektiv virologisk testing for bedre karakterisering av tidspunkter for hiv-infeksjoner. Som et resultat ble én av de 13 infeksjonene på kabotegravir fastslått å være en prevalent infeksjon. Opprinnelig hazard ratio (95 % KI) fra den primære analysen er 0,34 (0,18; 0,62).

Funn fra alle undergruppeanalyser var konsistente med samlet beskyttelseeffekt, med en lavere rate av hiv-1-infeksjoner observert hos deltakere randomisert til kabotegravirgruppen sammenlignet med deltakere randomisert til TDF/FTC-gruppen (se tabell 5).

**Tabell 5 Insidensrate av hiv-1-infeksjoner per undergruppe i HPTN 083 (mITT, utvidet retrospektiv virologisk testing)**

Undergruppe	Kabotegravir-insidens per 100 personår	Kabotegravir-personår	TDF/FTC-insidens per 100 personår	TDF/FTC-personår	HR (95 % KI)
<b>Alder</b>					
< 30 år	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 år	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Kjønn</b>					
MSM	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Etnisitet (USA)</b>					
Personer med svart hudfarge	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Personer med ikke-svart hudfarge	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Område</b>					
USA	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07; 0,60)
Latin-Amerika	0,49	1 021	1,09	1 011	0,47 (0,17; 1,35)
Asia	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 = ciskjønnede menn som har sex med menn

TGW = transkjønnede kvinner som har sex med menn

HPTN 084

I HPTN 084, en superioritetsstudie, ble 3 224 ciskjønnede kvinner randomisert 1:1 og fikk enten kabotegravir (n = 1 614) eller TDF/FTC (n = 1 610) som blindede studielegemidler inntil uke 153.

Ved baseline var pasientenes medianalder 25 år, > 99 % var ikke-hvite, > 99 % var ciskjønnede kvinner, og 49 % var < 25 år, med maksimumsalder 45 år.

Det primære endepunktet var insidensraten av hiv-1-infeksjoner blant deltakere randomisert til oralt kabotegravir og kabotegravirinjeksjoner sammenlignet med oralt TDF/FTC (korrigert for tidlig seponering). Den primære analysen demonstrerte superioritet hos kabotegravir sammenlignet med TDF/FTC med en reduksjon på 88 % av risikoen for å få hiv-1-infeksjon, hazard ratio (95 % KI) 0,12 (0,05; 0,31). Ytterligere testing viste at 1 av infeksjonene på kabotegravir var prevalent, noe som gav en 90 % reduksjon i risikoen for hiv-1-infeksjon i forhold til TDF/FTC (se tabell 6).

**Tabell 6 Primært effektendepunkt i HPTN 084: Sammenligning av insidensrater av hiv-1 randomisert fase (MITT, utvidet retrospektiv virologisk testing)**

	Kabotegravir (N = 1 613)	TDF/FTC (N = 1 610)	Superioritet P-verdi
<u>Personår</u>	1 960	1 946	
Hiv-1-infeksjoner (insidensrate per 100 personår)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Hazard ratio (95 % KI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

<sup>1</sup>Etter den primære analysen ble det utført utvidet retrospektiv virologisk testing for bedre karakterisering av tidspunkter for hiv-1-infeksjoner. Som et resultat ble 1 av de 4 hiv-1-infeksjonene hos deltakere som fikk kabotegravir, fastslått å være en prevalent infeksjon. Opprinnelig hazard ratio korrigert for tidlig seponering (95 % KI) fra primæranalysen er 0,12 (0,05; 0,31).

Funn fra forhåndsplanlagte undergruppeanalyser var konsistente med samlet beskyttelseeffekt, med en lavere rate av hiv-1-infeksjoner observert hos deltakere randomisert til kabotegravirgruppen sammenlignet med deltakere randomisert til TDF/FTC-gruppen (se tabell 7).

**Tabell 7 Insidensrate av hiv-1-infeksjoner per undergruppe i HPTN 084 (mITT, utvidet retrospektiv virologisk testing)**

Undergruppe	Kabotegravir-insidens per 100 personår	Kabotegravir-personår	TDF/FTC-insidens per 100 personår	TDF/FTC-personår	HR (95 % KI)
<b>Alder</b>					
< 25 år	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 år	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>KMI</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)

### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Apretude-tabletter hos barn under 12 år ved forebygging av hiv-1-infeksjon.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kabotegravir er tilsvarende hos friske og hiv-smittede personer, med samme ADME observert på tvers av alle populasjoner. Variabiliteten i FK for kabotegravir er moderat. Hos friske personer som deltok i fase I-studiene, varierte CVb% for AUC, C<sub>max</sub> og C<sub>tau</sub> mellom deltakerne fra 26 til 34 % på tvers av studiene med friske deltakere. Variabilitet per deltaker (CVw%) er lavere enn variabiliteten mellom deltakere.

**Table 8 Farmakokinetiske parametere etter oralt kabotegravir én gang daglig hos voksne**

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk gjennomsnitt (5-, 95-prosentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg•t/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Oral innledning <sup>3</sup>	30 mg én gang daglig	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

<sup>1</sup> Farmakokinetiske (FK) parameterverdier var basert på individuelle post-hoc-estimater fra populasjons-FK-modeller for personer i fase III-behandlingsstudier.

<sup>2</sup> tau er doseringsintervallet: 24 timer for oral administrering.

<sup>3</sup> Farmakokinetiske parameterverdier for oral innledning representerer steady-state.

### Absorpsjon

Kabotegravir absorberes raskt etter oral administrering med median T<sub>max</sub> ved 3 timer etter dose for tablettformulering. Med dosering én gang daglig oppnås farmakokinetisk steady-state innen 7 dager. Kabotegravir kan administreres med eller uten mat. Biotilgjengeligheten til kabotegravir er uavhengig av måltidets innhold: måltider med mye fett økte AUC<sub>(0-∞)</sub> for kabotegravir med 14 % og økte C<sub>max</sub> med 14 % relativt til fastende tilstand. Disse økningene er ikke klinisk signifikante.

Den absolutte biotilgjengeligheten til kabotegravir er ikke fastslått.

### Distribusjon

Kabotegravir har sterk binding (>99 %) til humane plasmaproteiner, basert på *in vitro*-data. Etter administrering av orale tabletter var det gjennomsnittlige tilsynelatende orale distribusjonsvolumet (V<sub>z</sub>/F) i plasma 12,3 l. Hos mennesker var estimatet av V<sub>c</sub>/F for kabotegravir i plasma 5,27 l, og V<sub>p</sub>/F

var 2,43 l. Disse volumestimatene, sammen med antakelsen om høy biotilgjengelighet, tyder på noe distribusjon av kabotegravir til det ekstracellulære rommet.

Kabotegravir forekommer i det reproduktive systemet hos kvinner og menn, etter én enkelt i.m.-injeksjon på 600 mg, observert i en studie av friske deltakere (n = 15). Mediankonsentrasjoner av kabotegravir ved dag 3 (den tidligste FK-vevsprøven) var 0,49 µg/ml i cervikalt vev, 0,29 µg/ml i cervikovaginal væske, 0,37 µg/ml i vaginalt vev, 0,32 µg/ml i rektalt vev og 0,69 µg/ml i rektal væske, noe som er over *in vitro*-PA-IC90.

*In vitro* var kabotegravir ikke et substrat av organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk kationtransportør (OCT1).

### Biotransformasjon

Kabotegravir metaboliseres primært ved UGT1A1 med en liten UGT1A9-komponent. Kabotegravir er den fremherskende sirkulasjonsbestanddelen i plasma og utgjør > 90 % av totalt radiokarbon i plasma. Etter oral administrering hos mennesker elimineres kabotegravir primært via metabolisme; nyreeliminering av uendret kabotegravir er lav (< 1 % av dosen). Førtisju prosent av den totale orale dosen skilles ut i avføringen som uendret kabotegravir. Det er ikke kjent om dette helt eller delvis skyldes ikke-adsorbent legemiddel eller utskilling av glukuronid-konjugatet i galleveiene, som kan brytes ytterligere ned og danne modersubstansen i tarmlumen. Forekomst av kabotegravir ble observert i galleprøver fra tolvfingertarmen. Glukuronidmetabolitten forekom også i noen, men ikke alle, galleprøver fra tolvfingertarmen. Tjuesju prosent av den totale orale dosen skilles ut i urinen, primært som en glukuronidmetabolitt (75 % av urinradioaktivitet, 20 % av total dose).

Kabotegravir er ikke en klinisk relevant hemmer av følgende enzymer og transportører: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, transportprotein for gallesyre til galle (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug og toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug resistance protein (MRP) 2 eller MRP4.

### Eliminasjon

Kabotegravir har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 41 t og en tilsynelatende clearance (CL/F) på 0,21 l per time.

### Polymorfismer

I en metaanalyse i studier med friske og hiv-smittede personer hadde personer med UGT1A1-genotyper som viste dårlig kabotegravirmetabolisme, en 1,3 til 1,5 gangers gjennomsnittlig økning i AUC, C<sub>max</sub> og C<sub>tau</sub> for kabotegravir ved steady-state sammenlignet med personer med genotyper forbundet med normal metabolisme via UGT1A1. Disse avvikene er ikke vurdert som klinisk relevante. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med UGT1A1-polymorfismer.

### Spesielle populasjoner

#### *Kjønn*

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av kjønn er derfor ikke nødvendig.

#### *Etnisitet*

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av etnisitet på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av etnisitet er derfor ikke nødvendig.

#### *Kroppsmasseindeks (KMI)*

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av KMI på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av KMI er derfor ikke nødvendig.

### Ungdom

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering mellom hiv-1-smittede ungdommer og hiv-1-smittede og ikke-smittede voksne deltakere fra kabotegravirutviklingsprogrammet. Derfor er dosejustering for ungdom med vekt  $\geq 35$  kg ikke nødvendig.

**Tabell 9 Predikerte farmakokinetiske parametere etter oralt kabotegravir én gang daglig hos ungdommer i alderen 12 år til yngre enn 18 år ( $\geq 35$  kg)**

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

<sup>a</sup> Farmakokinetiske (FK) parameterverdier ble basert på populasjons-FK-modellsimuleringer i en virtuell populasjon av hiv-1-smittede ungdommer med vekt 35–156 kg.

<sup>b</sup> tau er doseringsintervallet: 24 timer for oral administrering.

<sup>c</sup> Farmakokinetiske parameterverdier for oral innledning representerer steady-state.

Anbefalinger vedrørende farmakokinetikk og dosering for kabotegravir hos barn som er under 12 år eller har vekt mindre enn 35 kg, har ikke blitt fastslått.

### Eldre

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av kabotegravir viste ingen klinisk relevant effekt av alder på eksponeringen av kabotegravir. Farmakokinetiske data for kabotegravir hos personer som er  $> 65$  år, er begrenset.

### Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke observert klinisk betydningsfulle farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL  $< 30$  ml/min og ikke på dialyse) og tilsvarende friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig hos personer med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ikke på dialyse). Kabotegravir er ikke undersøkt hos personer på dialyse.

### Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke observert klinisk betydningsfulle farmakokinetiske forskjeller mellom personer med moderat nedsatt nyrefunksjon og tilsvarende friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig for personer med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B). Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C) på farmakokinetikken til kabotegravir har ikke blitt undersøkt.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

### Karsinogenese og mutagenese

Kabotegravir var ikke mutagent eller klastogent under bruk av *in vitro*-tester på bakterier og dyrkede pattedyrceller samt i en mikronukleær *in vivo*-analyse på gnagere. Kabotegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier på mus og rotte.

### Reproduksjonstoksikologiske studier

Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet hos rotter som ble gitt kabotegravir i orale doser på opptil 1 000 mg/kg/dag ( $> 20$  ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt dose (MRHD) på 30 mg/dag oralt).

I en embryo-føtal utviklingsstudie ble det ikke observert negative utviklingsresultater etter oral administrering av kabotegravir hos drektige kaniner opptil en maternal toksisk dose på 2 000 mg/kg/dag (0,66 ganger eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD) eller hos drektige rotter

ved doser opptil 1 000 mg/kg/dag (> 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD). Hos rotter ble det sett endringer i føtal vekst (reduisert kroppsvekt) ved en oral dose på 1 000 mg/kg/dag. Studier på drektige rotter viste at kabotegravir krysser placenta og kan bli detektert i føtalt vev.

I pre- og post-natale (PPN) studier på rotter induserte kabotegravir reproducerbart en forsinket start av fødsel samt en økning av antallet dødfødsler og neonatal mortalitet ved oral dose på 1 000 mg/kg/dag (> 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD). En lavere dose på 5 mg/kg/dag (ca. 10 ganger eksponeringen hos mennesker ved oral MRHD) av kabotegravir var ikke forbundet med forsinket fødsel eller neonatal mortalitet. I studier på kaniner og rotter var det ingen effekt på overlevelse hos fostrene ved forløsning med keisersnitt. Tatt i betraktning eksponeringsforholdet er relevansen for mennesker ukjent.

#### Toksisitet ved gjentatt dose

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser av kabotegravir har blitt evaluert i studier av toksisitet ved gjentatt oral dose på rotter (26 uker) og aper (39 uker). Det ble ikke observert legemiddelrelaterte bivirkninger hos rotter eller aper som fikk kabotegravir oralt med doser opptil henholdsvis 1 000 mg/kg/dag eller 500 mg/kg/dag.

I en 14- og 28-dagers toksisitetsstudie på aper ble det observert gastro-intestinale (GI) effekter (tap av kroppsvekt, oppkast, løs/vandig avføring samt moderat til alvorlig dehydrering). Dette skyldtes lokal administrering av legemiddel (oralt) og ikke systemisk toksisitet.

I en 3-måneders studie på rotter der kabotegravir ble administrert med månedlig subkutan (s.c.) injeksjon (opptil 100 mg/kg/dose), månedlig i.m.-injeksjon (opptil 75 mg/kg/dose) eller ukentlig s.c.-injeksjon (100 mg/kg/dose), ble det ikke registrert bivirkninger og ingen nye målorgantoksisiteter (ved eksponeringer > 49 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD av 600 mg i.m.-dose).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)  
HyPROMellose (E464)  
Natriumstivelsesglykolat  
Magnesiumstearat

#### Tablett drasjering

HyPROMellose (E464)  
Titandioksid (E171)  
Makrogol (E1521)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hvite HDPE-flasker (polyetylen med høy tetthet) lukket med barnesikrede lukkeanordninger av polypropylen, med en polyetylenbelagt induksjonsvarmeforseglet folie. Hver flaske inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1760/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Depotinjektionsvæske, suspensjon

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Italia

Tabletter, filmdrasjerte

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av APRETUDE i en medlemsstat, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) avtale innholdet og formatet til undervisningsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter ved programmet, med den nasjonale kompetente myndigheten.

For å supplere rutinemessige risikominimeringsaktiviteter, er undervisningsmateriellet rettet mot å redusere risikoen for HIV-serokonversjon, utvikling av resistens og feilmedisinering, inkludert behandlingssvikt hos individer som tar APRETUDE ved å øke bevisstheten om disse risikoene og gi veiledningsinformasjon til forskrivere og risikoutsatte individer.

MAH skal sørge for at i hver medlemsstat der APRETUDE markedsføres, har alle helsepersonell og personer i risikogruppen som forventes å forskrive og/eller bruke APRETUDE tilgang til/få følgende utdanningspakke, som består av følgende:

- Veiledning for forskrivere
- Veiledning for risikoutsatte individer
- Forskrivers sjekkliste
- Påminnelseskort for risikoutsatte individer

Nøkkelinformasjon for de ytterligere risikominimeringstiltakene for APRETUDE for preeksponeringsprofylakse (PrEP) er skissert nedenfor.

#### **Veiledning for forskrivere skal inneholde følgende elementer:**

- Detaljer om bruk av APRETUDE for preeksponeringsprofylakse som del av en overordnet strategi for hiv-1-infeksjonsforebygging, inkludert bruk av andre hiv-1-forebyggende tiltak (som f.eks. kjennskap til hiv-1-status, regelmessig testing for andre seksuelt overførbare infeksjoner, kondombruk).
- Påminnelse om at APRETUDE kun skal brukes for å redusere risikoen for å få hiv-1 hos personer som er bekreftet å være hiv-negative.
- Enkeltindivider bør bekreftes på nytt å være hiv-negative ved hvert injeksjonsbesøk mens de tar APRETUDE for preeksponeringsprofylakse.
- Hvis det er kliniske symptomer forenlige med akutt virusinfeksjon, og det er mistanke om nylig (< 1 måned) eksponering for hiv-1, bør hiv-1-status bekreftes på nytt.
- Detaljer om den potensielle risikoen for å utvikle resistens mot APRETUDE dersom et individ får hiv-1 enten før eller mens de tar APRETUDE, eller etter seponering av APRETUDE.
- Viktigheten av å starte antiretroviral terapi (ART) i tilfelle ervervet hiv-1 hos personer som er mistenkt for å ha eller bekreftet diagnostisert med hiv-1.
- APRETUDE utgjør ikke et komplett ART-regime for behandling av hiv-1, og hiv-resistensmutasjoner har dukket opp hos individer med uoppdaget hiv-1-infeksjon som kun har tatt APRETUDE.
- Vurdering av alternative former for ikke-langtidsvirkende PrEP etter seponering av APRETUDE-injeksjon for de individene som fortsatt er i fare for å erverve hiv, og som bør startes innen 2 måneder etter den endelige APRETUDE-injeksjonen.
- Viktigheten av å gi risikoutsatte individer råd med jevne mellomrom om å følge den anbefalte APRETUDE-doseringsplanen/-avtalene for å redusere risikoen for å erverve hiv-1 og potensiell resistensutvikling.

**Forskrivers sjekkliste skal gi påminnelser om evalueringer og rådgivning ved første besøk og oppfølgingsbesøk, inkludert:**

- Å teste for å bekrefte på nytt hiv-1 negativ status ved hvert injeksjonsbesøk for å minimere risikoen for å utvikle resistens mot APRETUDE.
- Å bekrefte hiv-1-status, hvis kliniske symptomer forenlige med akutt virusinfeksjon er tilstede, og det er mistanke om nylig (< 1 måned) eksponering for hiv-1.
- Å starte antiretroviral terapi (ART) i tilfeller av ervervet hiv-1 hos individer som er mistenkt for å ha eller bekreftet diagnostisert med hiv-1.
- Å diskutere og understreke viktigheten av å følge den anbefalte APRETUDE-doseringsplanen/-avtalene for å redusere risikoen for å erverve hiv-1 og potensiell resistensutvikling.
- Å oppsummere og understreke at APRETUDE for preeksponeringsprofylakse er en del av en overordnet hiv-1-infeksjonsforebyggingsstrategi, inkludert bruk av andre hiv-1-forebyggende tiltak (som f.eks. kjennskap til hiv-1-status, regelmessig testing for andre seksuelt overførbare infeksjoner, kondombruk).
- Å vurdere alternative former for ikke-langtidsvirkende PrEP etter seponering av APRETUDE-injeksjon for de individene som fortsatt er i fare for å erverve hiv, og som bør startes innen 2 måneder etter den endelige APRETUDE-injeksjonen.

#### **Veiledning for risikoutsatte individer skal inneholde følgende elementer:**

Viktig informasjon som individer i risikogruppen trenger å vite før, mens de tar og etter avsluttet APRETUDE, inkludert:

- Krav om at APRETUDE for preeksponeringsprofylakse er en del av en overordnet hiv-1-infeksjonsforebyggende strategi inkludert bruk av andre hiv-1-forebyggende tiltak (som f.eks. kjennskap til hiv-1-status, regelmessig testing for andre seksuelt overførbare infeksjoner, kondombruk).
- Påminnelse om at APRETUDE kun skal brukes for å redusere risikoen for å få hiv-1 hos personer som er bekreftet å være hiv-negative.
- Enkelt personer bør bekreftes på nytt for å være hiv-negative ved hvert injeksjonsbesøk mens de tar APRETUDE for preeksponeringsprofylakse.
- Viktig å informere legen dersom det er mistanke om nylige (< 1 måned) eksponeringer for hiv-1.
- APRETUDE alene utgjør ikke et komplett regime for behandling av hiv-1.
- Sikre streng overholdelse av doseringsregime/avtaler for å redusere risikoen for å erverve hiv-1 og resistensutvikling.
- Vurdering av alternative former for ikke-langtidsvirkende PrEP etter seponering av APRETUDE hvis de fortsatt er i fare for hiv-erhvervelse.

#### **Påminnelseskort for risikoutsatte individer skal inneholde følgende elementer:**

- Datoen for personens neste APRETUDE-injeksjonsbesøk.
- Påminnelse om viktigheten av streng overholdelse av doseringsregime/avtaler for å redusere risikoen for å erverve hiv-1 og resistensutvikling.
- Påminnelse om at APRETUDE preeksponeringsprofylakse er en del av en overordnet hiv-1-infeksjonsforebyggende strategi, inkludert bruk av andre hiv-1-forebyggende tiltak (som f.eks. kjennskap til hiv-1-status, regelmessig testing for andre seksuelt overførbare infeksjoner, kondombruk).

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG – 600 MG INJEKSJONSVÆSKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apretude 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
kabotegravir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 600 mg kabotegravir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også: mannitol, polysorbat 20, makrogol og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Innhold: 1 hetteglass

Innhold: 25 hetteglass

3 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Åpne her

Til intramuskulær bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT – 600 MG INJEKSJONSVÆSKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Apretude 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
kabotegravir  
i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

3 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG – TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apretude 30 mg tabletter, filmdrasjerte  
kabotegravir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg kabotegravir (som natrium).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1760/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFØRING FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

apretude

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT – TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apretude 30 mg tabletter, filmdrasjerte  
kabotegravir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg kabotegravir (som natrium).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1760/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Apretude 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon kabotegravir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Apretude er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Apretude
3. Hvordan Apretude blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Apretude
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Apretude er og hva det brukes mot

Apretude inneholder virkestoffet kabotegravir. Kabotegravir tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler som kalles integrasehemmere (INI-er).

Apretude brukes som et bidrag til å forebygge hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom, som veier minst 35 kg og har økt risiko for infeksjon. Dette kalles **preeksponeringsprofylakse: PrEP** (se avsnitt 2). Det skal brukes i kombinasjon med tiltak for sikker sex, for eksempel bruk av kondomer.

#### 2. Hva du må vite før du får Apretude

**Bruk ikke Apretude:**

- dersom du er **allergisk (overfølsom)** overfor kabotegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **hiv-positiv** eller du ikke vet om du er hiv-positiv. Apretude kan bare bidra til å redusere din risiko for å få hiv før du er smittet. **Du må bli testet** for å forsikre deg om at du er hiv-negativ før du tar Apretude.
- dersom du **tar noen av følgende legemidler:**
  - *karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (legemidler til behandling av epilepsi og til å forebygge anfall).
  - *rifampicin* eller *rifapentin* (legemidler til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).

Disse legemidlene reduserer effektiviteten til Apretude ved å redusere mengden av Apretude i blodet.

➔ Snakk med legen dersom du tror noe av dette gjelder for deg, eller hvis du ikke er sikker.

## Advarsler og forsiktighetsregler

Bare det å ta Apretude vil ikke nødvendigvis hindre hiv-infeksjon.

Hiv-infeksjon spres ved seksuell kontakt med noen som er hiv-positiv eller ved overføring av blod med smitte. Selv om Apretude reduserer risikoen for å bli smittet, kan du fremdeles få hiv når du tar dette legemidlet.

Det må treffes andre tiltak for ytterligere å redusere risikoen din for å få hiv:

- **Bli testet** for andre seksuelt overførte infeksjoner når legen sier du bør gjøre det. Disse infeksjonene gjør at du lettere blir smittet med hiv.
- **Bruk et kondom** når du har oral eller penetrerende sex.
- Ikke del og ikke gjenbruk nåler eller annet injeksjonsutstyr eller utstyr for legemidler/narkotika.
- Ikke del personlige gjenstander som det kan være blod eller kroppsvæsker på (for eksempel barberblad eller tannbørster).

Snakk med legen om de øvrige forholdreglene som trengs for ytterligere å redusere risikoen for å få hiv.

Reduser risikoen for å få hiv:

Det er en risiko for resistens mot dette legemidlet hvis du blir smittet med hiv. Dette betyr at legemidlet ikke vil hindre hiv-infeksjon. For å minimere denne risikoen og forebygge hiv-infeksjon er det viktig at du:

- **møter opp til oppsatte timer** for å få din Apretude-injeksjon. Snakk med legen hvis du vurderer å slutte med injeksjoner, da dette kan øke risikoen din for å få en hiv-infeksjon. Hvis du har sluttet, eller hvis du er forsinket med å få din Apretude-injeksjon, må du ta andre legemidler eller forholdsregler for å redusere risikoen for å få hiv og muligens for utvikling av resistens hos viruset.
- **blir testet for hiv** når legen sier at du bør gjøre det. Du må bli testet regelmessig for å forsikre deg om at du er hiv-1-negativ når du tar Apretude.
- **informerer legen straks** hvis du tror du har blitt smittet med hiv (det kan hende du får en sykdom som ligner influensa). Det kan hende legen vil ta flere tester for å forsikre seg om av du fremdeles er hiv-negativ.

### **Apretude-injeksjon er et langtidsvirkende legemiddel**

Hvis du slutter med Apretude-injeksjoner, blir kabotegravir værende i systemet ditt i opptil et år etter den siste injeksjonen, **men dette vil ikke være nok til å beskytte deg mot å bli smittet.**

Det er viktig at du møter opp til de oppsatte timene for å få Apretude-injeksjon. Snakk med legen hvis du vurderer å slutte med PrEP.

Når du slutter med Apretude-injeksjoner, kan det hende du må ta andre legemidler for å redusere risikoen for å få hiv-infeksjon, eller må ta andre forholdsregler for sikker sex.

### Leverproblemer

Informer legen hvis du har leverproblemer. Det kan hende du må overvåkes mer nøye. (Se også "Mindre vanlige bivirkninger" i avsnitt 4).

### Ungdom

Legen din vil diskutere din mentale helse med deg før og mens du får Apretude. Informer legen din hvis du har psykiske problemer. Det kan hende du må overvåkes mer nøye (Se også avsnitt 4).



### Allergisk reaksjon

Apretude inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en *overfølsomhetsreaksjon*. Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du skal være oppmerksom på mens du får Apretude.

➔ **Les informasjonen** i "Mulige bivirkninger" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 35 kg, fordi det ikke har blitt undersøkt hos disse personene.

### **Andre legemidler og Apretude**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, herunder andre legemidler som er kjøpt uten resept.

Enkelte legemidler kan påvirke måten Apretude virker på eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger. Apretude kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

**Apretude må ikke gis** sammen med noen andre legemidler som virker inn på hvor godt legemidlet virker (se "Bruk ikke Apretude" i avsnitt 2). Disse omfatter:

- *karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (legemidler til behandling av epilepsi og til å forebygge anfall).
- *rifampicin* eller *rifapentin* (legemidler til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).

**Snakk med lege** hvis du tar:

- **rifabutin** (til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose). Det kan hende du må få Apretude-injeksjoner oftere.

➔ **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar dette legemidlet. Legen vil muligens fastslå at du trenger ytterligere kontroller.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### Graviditet

Apretude er ikke anbefalt under graviditet. Effekten av Apretude på graviditet er ukjent. Snakk med lege: dersom du kan bli gravid, dersom du planlegger å få barn, eller dersom du blir gravid. Ikke slutt med å møte frem til timene for å få Apretude uten å drøfte det med legen. Legen vil vurdere nytten for deg og risikoen for barnet ditt ved å begynne/fortsette med Apretude.

#### Amming

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Apretude kan gå over i morsmelk. Kabotegravir kan imidlertid muligens gå over i morsmelk i opptil 12 måneder etter siste injeksjon av Apretude. Drøft det med legen hvis du ammer eller vurderer å amme. Legen vil vurdere nytte og risiko ved amming for deg og barnet ditt.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Apretude kan gjøre deg svimmel og ha andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

➔ **Ikke kjør eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at du ikke er påvirket.

### 3. Hvordan Apretude blir gitt

Dette legemidlet gis som en injeksjon på 600 mg. En sykepleier eller lege vil gi deg Apretude i setemuskelen.

**Du må ha en negativ hiv-test** før du får Apretude.

Du får den første og andre dosen av Apretude med én måneds mellomrom. Etter den andre dosen får du Apretude som én enkelt injeksjon én gang hver 2. måned.

Før du begynner med behandlingen med Apretude-injeksjoner, kan du og legen bli enige om at du først tar kabotegravirtabletter (kalt *oral innledningsperiode*). Innledningsperioden gjør det mulig for deg og legen å vurdere om det er riktig å fortsette med injeksjoner.

Hvis dere beslutter å starte behandling med tabletter:

- Du skal ta én Apretude-tablett på 30 mg én gang daglig i omtrent én måned.
- Du skal få den første injeksjonen på samme dag som den siste tablett eller ikke senere enn 3 dager etter dette.
- Du vil deretter få en injeksjon hver 2. måned.

#### Injeksjonsplan for dosering hver 2. måned

Når	Hvilket legemiddel
Én måned mellom første og andre injeksjon	Apretude 600 mg
Tredje injeksjon og fremover annenhver måned	Apretude 600 mg

#### Dersom du får for mye av Apretude-injeksjon

En lege eller sykepleier vil gi deg dette legemidlet, så det er lite sannsynlig at du blir gitt for mye. Hvis du er bekymret, bør du informere legen eller sykepleieren, så vil du få nødvendig behandling.

#### Dersom du går glipp av en Apretude-injeksjon

**Kontakt lege umiddelbart** for å avtale en ny time.

Det er viktig at du møter til de jevnlig planlagte timene for å få injeksjonen og redusere risikoen for å få hiv (se avsnitt 2). Snakk med lege hvis du tenker å slutte med Apretude.

Snakk med lege hvis du tror du ikke vil kunne få Apretude-injeksjonen til vanlig tid. Legen kan anbefale at du tar kabotegravirtabletter i stedet inntil du igjen kan få en Apretude-injeksjon.

#### Ikke slutt å motta Apretude -injeksjoner uten å ha rådført deg med legen.

Fortsett å motta Apretude-injeksjoner så lenge legen anbefaler det. Ikke slutt med mindre legen råder deg til det. Hvis du slutter, og du fremdeles har risiko for å få hiv, må legen begynne å gi deg et annet PrEP-legemiddel innen 2 måneder etter din siste Apretude-injeksjon.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### Allergiske reaksjoner

Apretude inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon.

Dersom du får noen av følgende symptomer:

- hudutslett
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som gjør det vanskelig å puste
- muskel- eller leddsmerter.

➔ **Kontakt lege umiddelbart.** Legen kan beslutte å ta prøver for å sjekke lever, nyrer eller blod, og kan be deg om å slutte å ta Apretude.

##### Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- diaré
- reaksjoner på injeksjonsstedet:
  - svært vanlige: smerte og ubehag, hardere vev (indurasjon) eller kul (nodul)
  - vanlige: rødhet (erytem), kløe (pruritus), hevelse, varme, nummenhet (anestesi) eller blåmerker (som kan omfatte misfarging eller en ansamling av blod under huden)
  - mindre vanlige: ansamling av puss (abscess)
- varm følelse (pyreksi)
- endringer i leverfunksjon (økt transaminase), målt med blodprøver

##### Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- depresjon
- angst
- unormale drømmer
- søvnvansker (insomni)
- svimmelhet
- kvalmefølelse (kvalme)
- oppkast
- magesmerte (abdominalsmerte)
- tarmgass (flatulens)
- utslett
- muskelsmerte (myalgi)
- mangel på energi (*fatigue*)
- generell sykdomsfølelse (*malaise*)

##### Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- selvmordsforsøk
- selvmordstanker (spesielt hos individer som har hatt depresjon eller psykiske helseproblemer tidligere)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- elveblest (urtikaria)
- hevelse (angioødem), noen ganger i ansiktet eller munnen, som kan gjøre det vanskelig å puste
- døsigheit (somnolens)
- vektøkning.

- følelse av ørhet under eller etter en injeksjon (vasovagale reaksjoner). Dette kan føre til besvimelse.
- leverskade (levertoksisitet). Tegn kan omfatte gulhet i huden og i det hvite i øynene, mangelfull appetitt, kløe, øm mage, lys avføring eller uvanlig mørk urin.
- Økning i bilirubin i blodet, et nedbrytningsprodukt fra røde blodceller, målt med blodprøver.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Apretude**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legen eller sykepleieren er ansvarlig for å oppbevare dette legemidlet korrekt.

Skal ikke fryses.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Apretude**

Virkestoff er kabotegravir.

Hvert hetteglass på 3 ml inneholder 600 mg kabotegravir.

Andre innholdsstoffer er:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Makrogol (E1521)

Vann til injeksjonsvæsker

### **Hvordan Apretude ser ut og innholdet i pakningen**

Kabotegravir er en hvit til lyserosa suspensjon, kommer i et brunt hetteglass med gummipropp og beskyttelse i aluminium med et avtakbart plastlokk.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Nederland

**Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

# Apretude

**600 mg**

**depotinjeksjonsvæske,  
suspensjon**

**kabotegravir**

**Til intramuskulær bruk**

**Bruksanvisning**

**3 ml**

## Oversikt

Ved hvert besøk er én injeksjon nødvendig; kabotegravir 3 ml (600 mg).

Kabotegravir er en suspensjon som ikke trenger ytterligere fortykning eller rekonstituering.

Kabotegravir er kun til intramuskulær bruk. Det skal administreres i glutealmuskelregionen.

**!** **Merk:** Den ventrogluteale muskelen er anbefalt.



## Oppbevaringsinformasjon

• Oppbevaringsbetingelsene er angitt på pakningen.



**Skal ikke fryses.**

## Til klargjøring av injeksjonen

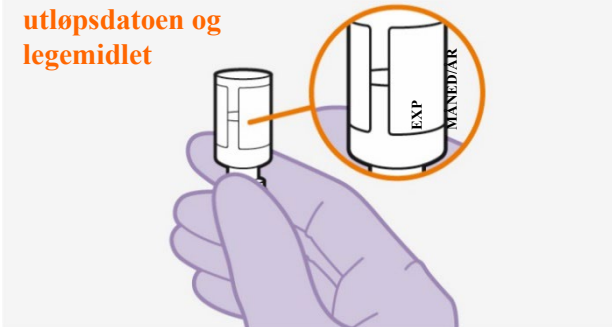
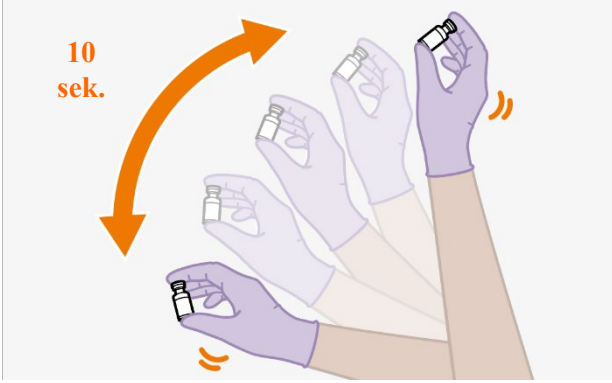
- 1 Luer-Lock-sprøyte (5 ml)
- 1 Luer-Lock-aspirasjonsnål eller aspirasjonsenhet (til å trekke opp suspensjonen)

### Til administrering av injeksjonen

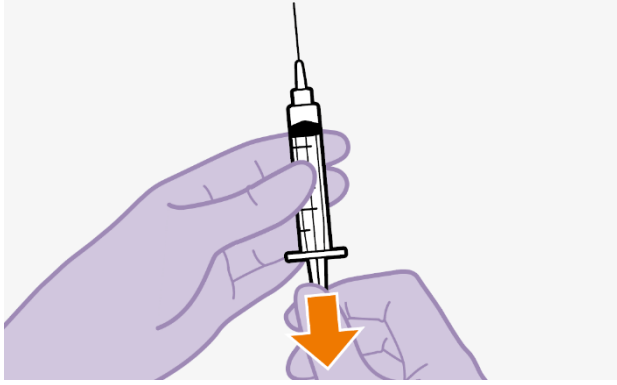
- Ytterligere 1 Luer-Lock-nål (bruk beskyttet nål hvis mulig) på 23 gauge, 1,5 tommer

Ta pasientens kroppsbygning i betraktning og bruk medisinsk dømmekraft i valget av egnet lengde på injeksjonsnålen.



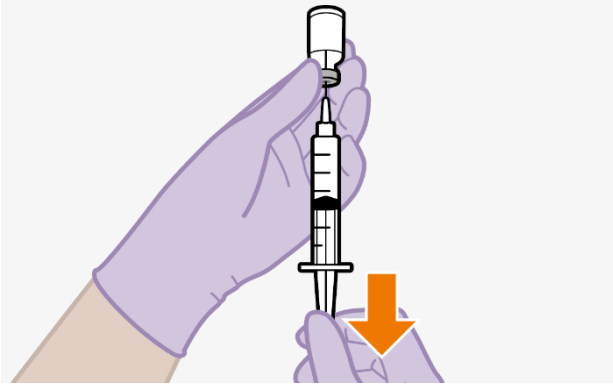
Du trenger også	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ikke-sterile hansker</li> <li>• 2 alkoholservietter</li> <li>• 1 gaskompress</li> <li>• En egnet beholder til skarpe gjenstander</li> </ul>	
Klargjøring	
1. Undersøk hetteglasset	
<p><b>Kontroller utløpsdatoen og legemidlet</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontroller at utløpsdatoen ikke er passert</li> </ul> <p><b>Skal ikke</b> brukes hvis utløpsdatoen har passert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Undersøk hetteglasset. Dersom du ser fremmedlegemer, skal du ikke bruke produktet.</li> </ul> <p><b>Merk:</b> Hetteglasset med kabotegravir har en brun nyanse i glasset.</p>
2. Rist kraftig	
<p><b>10 sek.</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold godt tak i hetteglasset, og rist det kraftig i 10 sekunder som vist.</li> <li>• Snu hetteglasset opp ned, og sjekk resuspensjonen. Suspensjonen skal se homogen ut. Dersom den ikke er homogen, rist hetteglasset på nytt.</li> <li>• Det er normalt at det forekommer små luftbobler.</li> <li>• Ta lokket av hetteglasset.</li> <li>• Tørk av gummiproppen med en alkoholserviett.</li> </ul> <p><b>Ikke</b> la noe komme i berøring med gummiproppen etter at du har tørket av den.</p>

### 3. Klargjør sprøyten og nålen



- Fortsett å klargjøre injeksjonen i henhold til lokale retningslinjer.
- Eksempel: fest aspirasjonsnålen til sprøyten.
- Det anbefales å injisere 1 ml luft i hetteglasset slik at det nødvendige volumet kan trekkes opp.

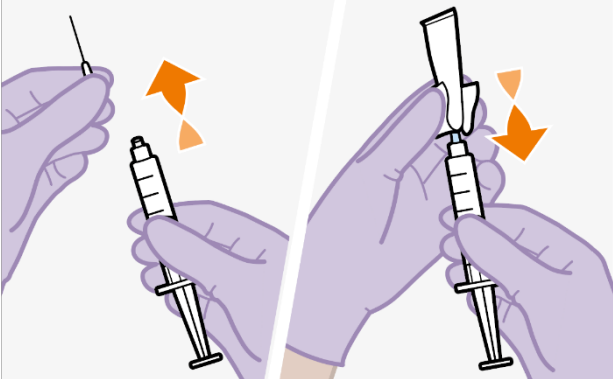
#### 4. Trekk opp dosen langsomt



- Snu sprøyten og hetteglasset opp-ned, og trekk langsomt opp så mye av væsken som mulig i sprøyten. Det kan være mer væske enn dosemengden.

**Merk:** Kontroller at suspensjonen ser homogen ut og er hvit til lyserosa.

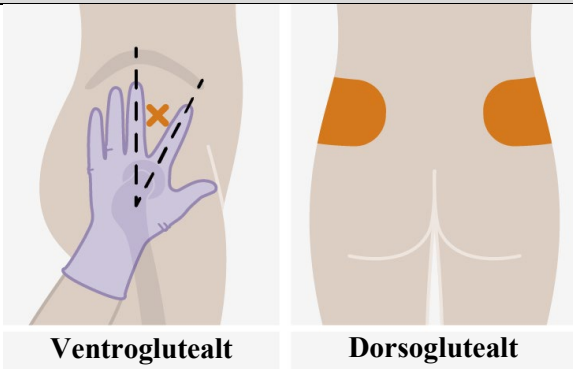
#### 5. Fest injeksjonsnålen



- Åpne nåleemballasjen delvis for å få tilgang til nålens base.
- Hold sprøyten pekende opp, og vri sprøyten fast på injeksjonsnålen.
- Fest injeksjonsnålen.
- Fjern nåleemballasjen fra nålen.

### Injeksjon

#### 6. Klargjør injeksjonssted

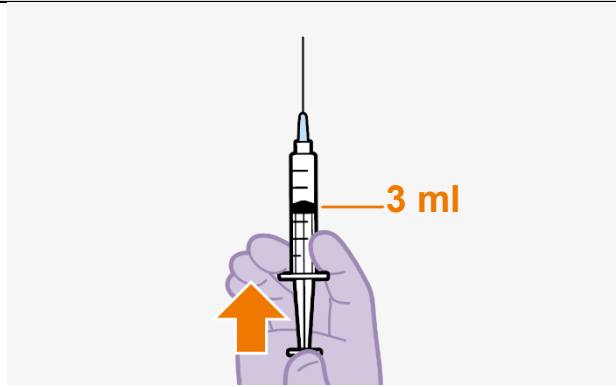


Injeksjoner skal administreres i glutealmuskelregionen. Velg blant følgende områder til injeksjonen:

- Ventroglutealt (anbefalt)
- Dorsoglutealt (øvre ytre kvadrant)

**Merk:** Kun til gluteal intramuskulær bruk. Skal ikke injiseres intravenøst.

## 7. Fjern overflødig væske



- Trekk av injeksjonsnålens hette.
- Hold sprøyten med nålen pekende opp. Trykk stempelet til 3 ml-dosemerket for å fjerne overflødig væske og eventuelle luftbobler.

**Merk:** Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden lufttørke før du fortsetter.

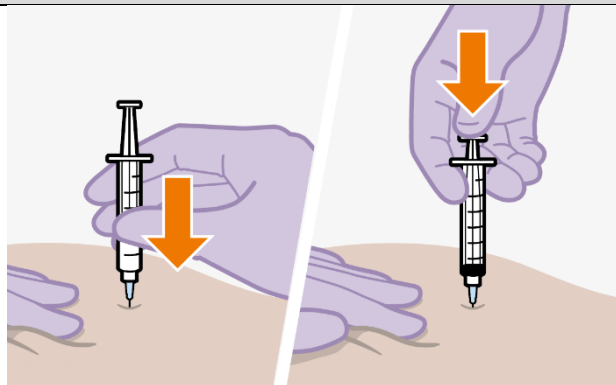
## 8. Strekk huden



Bruk z-spor-injeksjonsteknikken for å redusere legemiddellekkasje fra injeksjonsstedet.

- Trekk godt i huden som dekker injeksjonsstedet, og forskyv den ca. én tomme (2,5 cm).
- Hold huden i denne stillingen for å sette injeksjonen.

## 9. Injiser dose



- Før inn nålen i hele dens lengde, eller dypt nok til å nå inn til muskelen.
- Hold fremdeles huden strukket – trykk stempelet langsomt helt ned.
- Forsikre deg om at sprøyten er tom.
- Trekk ut nålen, og slipp umiddelbart opp strekket i huden.

## 10. Vurder injeksjonsstedet



- Legg trykk på injeksjonsstedet med en gaskompress.
  - Bruk en liten bandasje dersom det kommer en blødning.
  - Destruer brukte nåler, sprøyte og hetteglass ved å følge lokale retningslinjer for helse og sikkerhet.
- Ikke** masser området.

## Spørsmål og svar

### **1. Dersom pakningen har blitt oppbevart i kjøleskap, er det trygt å varme opp hetteglasset til romtemperatur raskere?**

Du bør vente minst 15 minutter før du er klar til å gi injeksjonen, for å la legemidlet nå romtemperatur.

Det er best å la hetteglasset nå romtemperatur på naturlig måte. Du kan imidlertid bruke varme fra hendene dine til å varme det opp raskere, men forsikre deg om at hetteglasset ikke får en temperatur som er over 30 °C.

Ikke bruk andre oppvarmingsmetoder.

### **2. Hvor lenge kan legemidlet bli værende i sprøyten?**

Det er best å injisere legemidlet (romtemperert) så snart som mulig etter at det er trukket opp. Legemidlet kan imidlertid bli værende i sprøyten i opptil 2 timer før du injiserer.

Hvis legemidlet har vært i sprøyten i mer enn 2 timer, skal den fylte sprøyten og nålen kasseres.

### **3. Hvorfor skal jeg injisere luft i hetteglasset?**

Ved å injisere 1 ml luft i hetteglasset blir det enklere å trekke opp dosen i sprøyten.

Uten luft kan noe væske utilsiktet flyte tilbake i hetteglasset, og dette vil gi mindre legemiddel enn tiltenkt i sprøyten.

### **4. Hvorfor er det ventrogluteale administrasjonsstedet anbefalt?**

Det anbefales å bruke ventroglutea i gluteus medius-muskelen fordi den befinner seg på avstand fra hovednerver og blodårer. Dorsoglutea i gluteus maximus-muskelen kan også brukes dersom det foretrekkes av helsepersonellet. Injeksjonen skal ikke administreres et annet sted.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Apretude 30 mg tabletter, filmdrasjerte kabotegravir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Apretude er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du tar Apretude
3. Hvordan du tar Apretude
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Apretude
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Apretude er og hva det brukes mot

Apretude inneholder virkestoffet kabotegravir. Kabotegravir tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler som kalles integrasehemmere (INI-er).

Apretude brukes som et bidrag til å forebygge hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom, som veier minst 35 kg og har økt risiko for infeksjon. Dette kalles **preeksponeringsprofylakse: PrEP** (se avsnitt 2). Det skal brukes i kombinasjon med tiltak for sikker sex, for eksempel bruk av kondomer.

Det kan hende legen vil gi deg råd om å ta Apretude-tabletter før du får en Apretude-injeksjon for første gang (kalt *oral innledningsperiode*, se avsnitt 3).

Dersom du får Apretude-injeksjoner, men du ikke kan møte til injeksjonstimen, kan legen også anbefale at du i stedet tar Apretude-tabletter inntil du igjen kan få injeksjonen (se avsnitt 3).

#### 2. Hva du må vite før du bruker Apretude

**Bruk ikke Apretude:**

- dersom du er **allergisk** (*overfølsom*) overfor kabotegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **hiv-positiv** eller du ikke vet om du er hiv-positiv. Apretude kan bare bidra til å redusere din risiko for å få hiv før du er smittet. **Du må bli testet** for å forsikre deg om at du er hiv-negativ før du tar Apretude.
- dersom du **tar noen av følgende legemidler:**
  - *karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (legemidler til behandling av epilepsi og til å forebygge anfall).

- *rifampicin eller rifapentin* (legemidler til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).

Disse legemidlene reduserer effektiviteten til Apretude ved å redusere mengden av Apretude i blodet

➔ Snakk med legen dersom du tror noe av dette gjelder for deg, eller hvis du ikke er sikker.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Bare det å ta Apretude vil ikke nødvendigvis hindre hiv-infeksjon.

Hiv-infeksjon spres ved seksuell kontakt med noen som er hiv-positiv eller ved overføring av blod med smitte. Selv om Apretude reduserer risikoen for å bli smittet, kan du fremdeles få hiv når du tar dette legemidlet.

Det må treffes andre tiltak for ytterligere å redusere risikoen din for å få hiv:

- **Bli testet** for andre seksuelt overførte infeksjoner når legen sier du bør gjøre det. Disse infeksjonene gjør at du lettere blir smittet med hiv.
- **Bruk et kondom** når du har oral eller penetrerende sex.
- Ikke del og ikke gjenbruk nåler eller annet injeksjonsutstyr eller utstyr for legemidler/narkotika.
- Ikke del personlige gjenstander som det kan være blod eller kroppsvæsker på (for eksempel barberblad eller tannbørster).

Snakk med legen om de øvrige forholdreglene som trengs for ytterligere å redusere risikoen for å få hiv.

Reduser risikoen for å få hiv:

Det er en risiko for resistens mot dette legemidlet hvis du blir smittet med hiv. Dette betyr at legemidlet ikke vil hindre hiv-infeksjon. For å minimere denne risikoen og forebygge hiv-infeksjon er det viktig at du:

- **tar Apretude-tabletter hver dag** for å redusere risikoen, ikke bare når du tror du har vært utsatt for risiko for å få en hiv-infeksjon. Ikke gå glipp av noen doser av Apretude, og ikke slutt med å ta det. Uteblitte doser kan øke risikoen din for å få en hiv-infeksjon.
- **blir testet for hiv** når legen sier at du bør gjøre det. Du må bli testet regelmessig for å forsikre deg om at du er hiv-1-negativ når du tar Apretude.
- **informerer legen straks** hvis du tror du kan ha blitt smittet med hiv (det kan hende du får en sykdom som ligner influensa). Det kan hende legen vil ta flere tester for å forsikre seg om av du fremdeles er hiv-negativ.

### Leverproblemer

Informér legen hvis du har leverproblemer. Det kan hende du må overvåkes mer nøye. (Se også "Mindre vanlige bivirkninger" i avsnitt 4).

### Ungdom

Legen din vil diskutere din mentale helse med deg før og mens du får Apretude. Informer legen din hvis du har psykiske problemer. Det kan hende du må overvåkes mer nøye (Se også avsnitt 4).

### Allergisk reaksjon

Apretude inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en *overfølsomhetsreaksjon*. Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du skal være oppmerksom på mens du får Apretude.

➔ **Les informasjonen** i "Mulige bivirkninger" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.



## Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom som er under 12 år eller veier mindre enn 35 kg, fordi det ikke har blitt undersøkt hos disse personene.

## Andre legemidler og Apretude

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, herunder andre legemidler som er kjøpt uten resept.

Enkelte legemidler kan påvirke måten Apretude virker på eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger. Apretude kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

**Apretude må ikke gis** sammen med noen legemidler som kan påvirke hvor godt legemidlet virker (se "Bruk ikke Apretude" i avsnitt 2). Disse omfatter:

- *karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin* (legemidler som brukes til behandling av epilepsi og til å forebygge anfall).
- *rifampicin eller rifapentin* (legemidler til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).

**Snakk med lege** hvis du tar:

- **antacider** (legemidler til behandling av fordøyelsesproblemer og halsbrann). Antacider kan hindre legemidlet i Apretude-tabletter i å bli absorbert i kroppen din. **Ikke bruk disse legemidlene** i løpet av de 2 timene før du tar Apretude eller i løpet av minst 4 timer etter at du har tatt det.
- ➔ **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar dette legemidlet. Legen vil muligens fastslå at du trenger ytterligere kontroller.

## Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Apretude er ikke anbefalt under graviditet. Effekten av Apretude på graviditet er ukjent. Snakk med lege: dersom du kan bli gravid, dersom du planlegger å få barn, eller dersom du blir gravid. Legen vil vurdere nytten for deg og risikoen for barnet ditt ved å begynne/fortsette med Apretude.

### Amming

**Det er ikke kjent** om innholdsstoffene i Apretude kan gå over i morsmelk.

Drøft det med legen hvis du ammer eller vurderer å amme. Legen vil vurdere nytte og risiko ved amming for deg og barnet ditt.

## Kjøring og bruk av maskiner

Apretude kan gjøre deg svimmel og ha andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

- ➔ **Ikke kjør eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at du ikke er påvirket.

## Apretude inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

## Apretude inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

### 3. Hvordan du tar Apretude

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

**Du må ha en negativ hiv-test** før du tar Apretude.

Når du starter behandling med Apretude-injeksjoner, kan du og legen bli enige om at du først starter behandlingen med kabotegravirtabletter i en oral innledningsperiode.

Dette gjør det mulig for legen å vurdere om det er riktig å fortsette med injeksjoner.

Hvis dere beslutter å starte behandling med tabletter i en oral innledning:

- Du skal ta én Apretude-tablett på 30 mg én gang daglig i omtrent én måned.
- **Etter én måned på tabletter** skal du få den første injeksjonen på samme dag som den siste tablett eller ikke senere enn 3 dager etter dette.
- Du vil deretter få en injeksjon hver 2. måned.

#### Plan for oral innledning

Når	Hvilket ledemiddel
Måned 1	30 mg Apretude-tablett én gang daglig
Ved måned 2 og måned 3	600 mg Apretude-injeksjon hver måned
Måned 5 og videre	600 mg Apretude-injeksjon annenhver måned

Dersom du ikke kan få din Apretude-injeksjon, kan legen anbefale at du i stedet tar Apretude-tabletter til du kan få en injeksjon igjen.

#### Hvordan du tar tablettene

Apretude-tabletter skal svelges med en liten mengde vann. De kan tas med eller uten mat.

Ikke ta antacider (legemidler til behandling av fordøyelsesproblemer og halsbrann) i løpet av de 2 første timene før du tar en Apretude-tablett, eller i løpet av minst 4 timer etter at du tar den, da dette kan hindre Apretude-tabletter å bli absorbert i kroppen og gjøre dem mindre effektive.

#### Dersom du tar for mye av Apretude

Hvis du tar for mange tabletter av Apretude, **må du kontakte lege eller apotek for å få råd**, så vil du få nødvendig behandling. Dersom det er mulig, viser du dem flasken med Apretude-tabletter.

#### Dersom du har glemt å ta Apretude

Dersom du blir klar over dette innen 12 timer etter at du vanligvis skulle tatt Apretude, tar du den glemte tablett så snart som mulig. Dersom du blir klar over dette etter 12 timer, hopper du over dosen og tar den neste dosen som vanlig.

**Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du kaster opp mindre enn 4 timer etter at du tok Apretude, tar du en ny tablett. Dersom du kaster opp mer enn 4 timer etter at du tok Apretude, skal du ikke ta en ytterligere tablett før den neste planlagte dosen.

#### Ikke slutt å ta Apretude uten å ha rådført deg med lege

Ta Apretude så lenge legen anbefaler det. Ikke slutt med mindre legen råder deg til det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### Allergiske reaksjoner

Apretude inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon.

Dersom du får noen av følgende symptomer:

- hudutslett
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som gjør det vanskelig å puste
- muskel- eller leddsmerter.

➔ **Kontakt lege umiddelbart.** Legen kan beslutte å ta prøver for å sjekke lever, nyrer eller blod, og kan be deg om å slutte å ta Apretude.

##### Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- diaré
- varm følelse (*pyreksi*)
- endringer i leverfunksjon (økte transaminaser), målt med blodprøver

##### Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- depresjon
- angst
- unormale drømmer
- søvnvansker (*insomni*)
- svimmelhet
- kvalmefølelse (*kvalme*)
- oppkast
- magesmerte (*abdominalsmerte*)
- tarmgass (*flatulens*)
- utslett
- muskelsmerte (*myalgi*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- generell sykdomsfølelse (*malaise*)

##### Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- selvmordsforsøk og selvmordstanker (spesielt hos individer som har hatt depresjon eller psykiske helseproblemer tidligere)
- allergisk reaksjon (*overfølsomhet*)
- elveblest (*urtikaria*)
- hevelse (*angioødem*), noen ganger i ansiktet eller munnen, som kan gjøre det vanskelig å puste
- døsigheit (*somnolens*)
- vektøkning.

- leverskade (levertoksisitet). Tegn kan omfatte gulhet i huden og i det hvite i øynene, mangelfull appetitt, kløe, øm mage, lys avføring eller uvanlig mørk urin.
- Økning i bilirubin i blodet, et nedbrytningsprodukt fra røde blodceller, målt med blodprøver.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Apretude**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Apretude**

Virkestoff er kabotegravir. Hver tablett inneholder 30 mg kabotegravir.

Andre innholdsstoffer er:

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)  
Hypromellose (E464)  
Natriumstivelsesglykolat  
Magnesiumstearat

#### Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)  
Titandioksid (E171)  
Makrogol (E1521)

### **Hvordan Apretude ser ut og innholdet i pakningen**

Apretude filmdrasjerte tablett er hvite, ovale filmdrasjerte tablett, preget med "SV CTV" på den ene siden.

De filmdrasjerte tablettene kommer i flasker lukket med barnesikret lukkeanordning.

Hver flaske inneholder 30 filmdrasjerte tablett.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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**

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

**Polska**

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

**France**

ViiV Healthcare SAS

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA

Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viihealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.vi.pt@viihealthcare.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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.