

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apretude 600 mg injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 600 mg kabotegravir i 3 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotsuspension.
Vit till ljusrosa suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Apretude är, i kombination med säkert sex, avsett som profylax före exponering (PrEP, *Pre-exposure Prophylaxis*) för att minska risken för sexuellt överförd hiv 1-infektion hos vuxna och ungdomar med hög risk och med en kroppsvikt på minst 35 kg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Apretude ska förskrivas av läkare med erfarenhet kring hanteringen av PrEP för hiv.

Injektionerna ska administreras av sjukvårdspersonal.

Patienterna måste testas avseende hiv-1 innan kabotegravir sätts in och vid varje efterföljande injektion av kabotegravir (se avsnitt 4.3). Testning ska utföras med ett kombinerat antigen-/antikroppstest samt ett hiv-RNA-baserat test och båda ska vara negativa. Förskrivaren rekommenderas att utföra båda testerna även om resultatet av det hiv-RNA-baserade testet blir klart först efter kabotegravirinjektionen. Om sådan kombinerad testning inte är tillgänglig ska testproceduren utföras i enlighet med lokala riktlinjer.

Innan behandling med Apretude inleds ska sjukvårdspersonal noga ha valt ut patienter som samtycker till injektionsschemat som måste följas, samt ha informerat patienterna om vikten av att komma till schemalagda besök för injektion för att minska risken för hiv-1-infektion.

Vårdgivaren och patienten kan besluta att kabotegravirtabletter ska användas som en oral inledande behandling för att bedöma tolerabiliteten innan patienten börjar med Apretude i form av injektioner. Alternativt kan Apretude-injektionerna påbörjas direkt (se tabell 1 och tabell 2 för doseringsrekommendationer).

Dosering

Oral inledning

Se produktresumén för perorala Apretude-tabletter för information om oral inledning.

Injektion

Initiala injektioner

Rekommenderad initial dos är 600 mg intramuskulärt som en engångsdos. Om oral inledning har tillämpats ska den första injektionen planeras in på den sista dagen med oral inledning eller inom 3 dagar därefter.

En månad senare ska en andra intramuskulär injektion om 600 mg ges. Patienterna kan få den andra 600 mg-injektionen som längst 7 dagar före eller efter den schemalagda dagen.

Fortsatta injektioner – med 2 månaders intervall

Efter den andra initiala injektionen är rekommenderad fortsättningsdos till vuxna en injektion med 600 mg intramuskulärt varannan månad. Patienterna kan få injektionerna som längst 7 dagar före eller efter den schemalagda dagen.

Tabell 1 Rekommenderat schema för intramuskulära injektioner

	Initiala injektioner (en månads intervall)	Fortsatta injektioner (två månaders intervall)
Läkemedel	Injektioner påbörjas direkt: månad 1 och 2 <u>alternativt</u> efter oral inledning: månad 2 och 3	Två månader efter den sista initiala injektionen och därefter varannan månad
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Missade doser

Patienter som missar ett schemalagt injektionsbesök ska omvärderas för att säkerställa att PrEP fortfarande är lämpligt.

Om det inte kan undvikas att en schemalagd injektion blir mer än 7 dagar försenad räknas det som en missad dos. Kabotegravir tabletter 30 mg kan då användas en gång dagligen i upp till två månader för att ersätta ett inbokat injektionsbesök. Den första dosen av oralt kabotegravir (eller en annan PrEP-behandling) ska tas cirka två månader (+/- 7 dagar) efter den senaste injektionen med kabotegravir. För oral PrEP-behandling som pågår i mer än två månader rekommenderas en annan PrEP-regim än oralt kabotegravir.

Injektionerna ska återupptas på samma dag som behandlingen med oralt kabotegravir avslutas eller inom 3 dagar och ges därefter enligt schemat i tabell 2.

Tabell 2 Rekommenderad injektionsdoser efter missade injektioner samt efter oralt kabotegravir (PrEP) för att ersätta en injektion

Missade doser	
Tid sedan senaste injektionen	Rekommendation
Om injektion 2 missats och tiden sedan första injektionen gavs är:	

≤ 2 månader	Administrera en 600 mg-injektion så snart som möjligt och fortsätt sedan med schemat för injektioner varannan månad.
> 2 månader	Starta om behandlingen med en inledande injektion om 600 mg, följt av ytterligare en inledande injektion om 600 mg en månad senare. Följ sedan schemat för injektioner varannan månad.
Om injektion 3 eller senare missats och tiden sedan föregående injektion är:	
≤ 3 månader	Administrera en 600 mg-injektion så snart som möjligt och fortsätt sedan med schemat för injektioner varannan månad.
> 3 månader	Starta om behandlingen med en inledande injektion om 600 mg, följt av ytterligare en inledande injektion om 600 mg en månad senare. Följ sedan schemat för injektioner varannan månad.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter. Det finns begränsad mängd data om användning av kabotegravir hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Kabotegravir har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C [se avsnitt 5.2]). Vid administrering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska kabotegravir användas med försiktighet.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (kreatininclearance ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt (kreatininclearance ≥ 30 till < 60 ml/min) eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 15 till < 30 ml/min och ej på dialys [se avsnitt 5.2]). Kabotegravir har inte studerats hos patienter med terminal njursvikt och dialysbehandling. Eftersom kabotegravir är till över 99 % proteinbundet förväntas inte dialys förändra exponeringen för kabotegravir. Vid administrering till patienter som står på dialysbehandling ska kabotegravir användas med försiktighet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Apetude för barn och ungdomar som väger under 35 kg har inte fastställts. Ingen data finns tillgänglig.

Administreringssätt

För intramuskulär användning. Injektionerna måste ges ventroglutealt (rekommenderas eftersom det inte finns några större nerver och blodkärl i närheten), eller dorsoglutealt.

Försiktighet ska iakttas för att undvika oavsiktlig injektion i ett blodkärl.

När suspensionen har dragits upp i sprutan ska injektionen administreras så snart som möjligt, men den kan förvaras i sprutan i upp till 2 timmar. Om läkemedlet har förvarats i sprutan i mer än 2 timmar måste den fyllda sprutan och nålen kasseras.

Vid injektion av Apetude ska sjukvårdspersonalen ta hänsyn till patientens kroppsmasseindex (BMI) för att säkerställa att nålen har tillräcklig längd och når in till glutealmuskeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med okänd eller positiv hiv-1-status (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig användning av rifampicin, rifapentin, karbamazepin, oxkarbamazepin, fenytoin eller fenobarbital (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Övergripande strategi för hiv-1-prevention

Apretude har inte alltid en förebyggande effekt mot hiv-1-infektion (se avsnitt 5.1). Kabotegravir-koncentrationer associerade med signifikant antiviral effekt ($> 4 \times$ Protein Adjusted-Inhibitory Concentration, PA-IC₉₀; se avsnitt 5.2) uppnås och kvarstår inom några timmar efter initiering av den orala inledningen och inom 7 dagar från den första injektionen (utan oral inledning). Den exakta tiden från insättning av Apretude som PrEP mot hiv tills maximalt skydd mot hiv-1-infektion uppnås är inte känd.

Apretude ska ingå som PrEP i en övergripande preventionsstrategi mot hiv-1-infektion, som även inkluderar användning av andra skyddsåtgärder mot hiv-1 (t.ex. kännedom om hiv-1-status, regelbundna tester avseende andra sexuellt överförda infektioner, användning av kondom).

Apretude ska endast användas för att minska risken att få hiv-1 hos personer som bekräftats vara hiv-negativa (se avsnitt 4.3). Hiv-negativitet ska bekräftas vid varje efterföljande injektion av Apretude. Ett kombinerat antigen-/antikroppstest samt ett hiv-RNA-test ska båda vara negativa. Förskrivaren rekommenderas att utföra båda testerna även om resultatet av det hiv-RNA-baserade testet blir klart först efter kabotegravirinjektionen. Om sådan kombinerad testning inte är tillgänglig ska testproceduren utföras i enlighet med lokala riktlinjer så länge Apretude används.

Om patienten har kliniska symtom på akut virusinfektion och det finns misstanke om exponering för hiv-1 nyligen (< 1 månad), ska hiv-1-status kontrolleras på nytt.

Potentiell risk för resistens

Det finns en potentiell risk för resistensutveckling mot kabotegravir hos personer som får hiv-1, antingen före eller under behandlingen med Apretude eller efter att Apretude har satts ut (se ”Långverkande egenskaper hos Apretude för injektion”). För att minimera denna risk är det avgörande att hiv-1-negativitet bekräftas vid varje injektion av Apretude. Ett kombinerat antigen-/antikroppstest samt ett hiv-RNA-test ska båda vara negativa. Förskrivaren rekommenderas att utföra båda testerna även om resultatet av det hiv-RNA-baserade testet blir klart först efter kabotegravirinjektionen. Om sådan kombinerad testning inte är tillgänglig ska testproceduren utföras i enlighet med lokala riktlinjer.

Patienter som diagnostiseras med hiv-1 ska omedelbart påbörja antiretroviral behandling (ART).

Enbart Apretude utgör inte en fullständig behandlingsregim mot hiv-1 och mutationer som lett till hiv-1-resistens har förekommit hos vissa individer med oupptäckt hiv-1-infektion som enbart tagit Apretude.

Vikten av behandlingsföljsamhet

För att minska risken för hiv-1-infektion och eventuell resistensutveckling ska patienterna komma på regelbundna återbesök så att de strikt följer det rekommenderade doseringsschemat för den orala inledande behandlingen och injektionerna.

Långverkande egenskaper hos Apretude för injektion

Kvarvarande koncentrationer av kabotegravir kan finnas kvar i patientens cirkulationssystem under lång tid (upp till 12 månader eller längre). När läkemedlet satts ut och alternativa icke-långverkande former av PrEP används ska därför hänsyn tas till depotegenskaperna hos Apretude, så länge som risk

för hiv-smitta kvarstår eller uppkommer under månaderna närmast efter utsättningen av Apretude (se avsnitt 5.2).

Sjukvårdspersonalen ska förklara nyttan och riskerna med Apretude för patienter som är fertila eller gravida (se avsnitt 4.6).

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

De svåra kutana biverkningarna Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödliga, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med administrering av kabotegravir.

Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecknen och symtomen och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Vid tecken och symptom som tyder på dessa biverkningar ska kabotegravir sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (som lämpligt). Om patienten har utvecklat en allvarlig biverkning som SJS eller TEN vid användning av kabotegravir får patienten aldrig behandlas med kabotegravir på nytt.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats i samband med integrashämmare, inklusive kabotegravir. Dessa reaktioner har karakteriserats av hudutslag, konstitutionella fynd och ibland organdysfunktion, inklusive leverskada. Apretude och andra misstänkta läkemedel ska omedelbart sättas ut vid utveckling av tecken eller symptom på överkänslighet (som bland annat kan vara svåra hudutslag, hudutslag åtföljda av feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, ansiktsödem, hepatit, eosinofili eller angioödem). Klinisk status, inklusive aminotransferaser, ska kontrolleras och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.2 "Långverkande egenskaper hos Apretude för injektion" samt avsnitt 4.8).

Levertoxicitet

Levertoxicitet har rapporterats hos ett begränsat antal patienter med eller utan känd befintlig leversjukdom som fått kabotegravir (se avsnitt 4.8). Administrering av oral inledande kabotegravirbehandling användes i kliniska studier som hjälp att identifiera personer som kan löpa risk att drabbas av levertoxicitet.

Klinisk bedömning och laboratorieanalyser rekommenderas och Apretude ska sättas ut om levertoxicitet bekräftas. Patienterna ska behandlas enligt klinisk indikation (se "Långverkande egenskaper hos Apretude för injektion").

Ungdomar

Själv mordstankar och självmordsförsök har rapporterats vid användning av kabotegravir, särskilt hos personer med redan befintlig psykisk sjukdom (se avsnitt 4.8). Kliniska studier har inte visat på högre incidens av psykisk sjukdom hos ungdomar än hos vuxna försökspersoner men med tanke på ungdomars högre sårbarhet ska rådgivning/samtal genomföras före förskrivningen och med jämna mellanrum under Apretude-behandlingen. Problem ska hanteras enligt kliniska indikationer.

Läkemedelsinteraktioner

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Apretude för injektion tillsammans med läkemedel som kan minska dess exponering (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekter på kabotegravirs farmakokinetik

Kabotegravir metaboliseras främst via uridindifosfat-glukuronyltransferas (UGT) 1A1 och i mindre utsträckning via UGT1A9. Läkemedel som är starka inducerare av UGT1A1 eller UGT1A9 förväntas sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir med en försämrad effekt som följd (se avsnitt 4.3 och tabell 3 nedan). Hos långsamma UGT1A1-metaboliserare, motsvarande maximal klinisk hämning av UGT1A1, ökade medelvärdet för AUC, C_{max} och C_{tau} för oralt kabotegravir med upp till 1,5 gånger. Ingen dosjustering av Apretude rekommenderas i närvaro av UGT1A1-hämmare.

Kabotegravir är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP) men på grund av dess höga permeabilitet förväntas ingen förändring i absorptionen vid samtidig administrering med antingen P-gp- eller BCRP-hämmare.

Kabotegravirs effekter på andra läkemedels farmakokinetik

In vivo hade kabotegravir ingen effekt på midazolam, ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A4. Kabotegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*.

In vitro hämmade kabotegravir organisk anjontransportör (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) och OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Försiktighet rekommenderas därför vid samtidigt dosering av läkemedel som är substrat för OAT1/3 och har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. metotrexat).

Baserat på *in vitro*- och klinisk profil för läkemedelsinteraktioner förväntas inte kabotegravir påverka koncentrationerna av andra antiretrovirala läkemedel, däribland proteashämmare, nukleosida omvänt-transkriptashämmare, icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare, integrashämmare, fusionshämmare eller ibalizumab.

Inga interaktionsstudier har utförts med kabotegravir för injektion. De data om läkemedelsinteraktioner som anges i tabell 3 har erhållits från studier med oralt kabotegravir (höjning visas med "↑", sänkning med "↓", ingen förändring med "↔", arean under koncentration-tidkurvan med "AUC", maximal observerad koncentration med " C_{max} ", koncentration i slutet av doseringsintervall med " C_{τ} ").

Tabell 3 Läkemedelsinteraktioner

Läkemedel indelade efter behandlings-områden	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<i>Antivirala/t hiv-1-läkemedel</i>		
Icke-nukleosida omvänt transkriptas-hämmare Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Apretude är nödvändig när injektionsbehandling påbörjas efter användning av etravirin.
Icke-nukleosida omvänt transkriptas-hämmare: Rilpivirine	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{τ} ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_{τ} ↓ 8 %	Rilpivirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Apretude för injektion krävs vid samtidig administrering av rilpivirin.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin	Kabotegravir ↓	Metabola inducerare kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fenytoin Fenobarbital		
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin sänkte signifikant plasmakoncentrationen av kabotegravir, vilket sannolikt resulterar i förlust av terapeutisk effekt. Doseringsrekommendationer för samtidig administrering av Apretude och rifampicin har inte fastställts och samtidig administrering av Apretude och rifampicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Om rifabutin inleds före eller samtidigt med den första inledande kabotegravirinjektionen är det rekommenderade doseringsschemat för kabotegravir en injektion à 600 mg, som 2 veckor senare följs av en andra inledande 600 mg-injektion och därefter en injektion varje månad så länge patienten står på rifabutin. Om rifabutin inleds samtidigt med den andra inledande injektionen eller senare, är det rekommenderade doseringsschemat 600 mg en gång i månaden så länge patienten står på rifabutin. När rifabutin har avslutats är det rekommenderade doseringsschemat för kabotegravir 600 mg varannan månad.
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir påverkade inte signifikant plasmakoncentrationerna av etinylestradiol och levonorgestrel i kliniskt relevant omfattning. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs vid samtidig administrering av Apretude.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om kabotegravir-injektionernas depotegenskaper. Om en kvinna planerar att bli gravid ska nyttan och riskerna med att påbörja/fortsätta PrEP med Apretude diskuteras (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av kabotegravir hos gravida kvinnor. Effekten av kabotegravir vid graviditet är okänd.

Kabotegravir var inte teratogent i studier på dräktiga råttor och kaniner men exponeringar högre än den terapeutiska dosen visade reproduktionstoxicitet hos djur (se avsnitt 5.3). Vilken betydelse detta fynd har för en graviditet är okänd.

Apretude för injektion rekommenderas inte under graviditet såvida inte den förväntade nyttan överväger den eventuella risken för fostret.

Kabotegravir har påvisats i cirkulationssystemet i upp till 12 månader eller längre efter en injektion. Risken för att ett foster exponeras under graviditet ska beaktas (se avsnitt 4.4.).

Amning

Baserat på djurdata förväntas kabotegravir utsöndras i bröstmjolk även om detta inte har bekräftats hos människa. Kabotegravir kan förekomma i bröstmjolk upp till 12 månader eller längre efter den sista Apretude-injektionen.

Det rekommenderas att kvinnor ammar endast om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för spädbarnet.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av kabotegravir på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier tyder inte på att kabotegravir har någon effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att yrsel, somnolens och trötthet har rapporterats under behandling med Apretude för injektion. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Apretude-injektioner ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna i HPTN 083 var reaktioner vid injektionsstället (82 %), huvudvärk (17 %) och diarré (14 %).

De oftast rapporterade biverkningarna i HPTN 084 var reaktioner vid injektionsstället (38 %), huvudvärk (23 %) och förhöjda transaminaser (19 %).

De svåra kutana biverkningarna SJS och TEN har rapporterats i samband med administrering av kabotegravir (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar av kabotegravir har konstaterats i de kliniska fas 3-studierna HPTN 083 och HPTN 084 och i data efter godkännandet för försäljning. I HPTN 083 var mediantiden med blindat studieläkemedel 65 veckor och 2 dagar (från 1 dag till 156 veckor och 1 dag), med en total exponering för kabotegravir på 3 270 personår. I HPTN 084 var mediantiden med blindat studieläkemedel 64 veckor och 1 dag (från 1 dag till 153 veckor och 1 dag), med en total exponering för kabotegravir på 1 920 personår.

Biverkningar hos vuxna och ungdomar som bedömdes som åtminstone möjligen relaterade till kabotegravir redovisas i tabell 4 indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 4 Tabell över biverkningar¹

Organsystem (SOC) enligt MedDRA	Frekvenskategori	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet*
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Onormala drömmar Insomni Depression Ångest
	Mindre vanliga	Självordsförsök; självmordstankar (särskilt hos personer med redan befintlig psykisk sjukdom)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Somnolens Vasovagala reaktioner (som reaktion på injektioner)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Vanliga	Illamående Buksmärtor ² Flatulens Kräkningar
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag ³
	Mindre vanliga	Nässelutslag* Angioödem*
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Mycket vanliga	Feber ⁵ Reaktion vid injektionsstället (smärta ⁶ och ömhet, knöl, förhårdnad)
	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället ⁴ (svullnad, blåmärke, erytem, värmeökning, klåda, anestesi)

		Trötthet Allmän sjukdomskänsla
	Mindre vanliga	Reaktion vid injektionsstället ⁴ (hematom, missfärgning, abscess)
Utredningar och provtagningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser
	Mindre vanliga	Viktökning Förhöjt bilirubin i blodet

¹ Frekvensen av identifierade biverkningar baseras på samtliga rapporterade förekomster och är inte begränsade till sådana som provaren anser ha åtminstone ett möjligt samband.

² Buksmärtor inkluderar följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: övre buksmärtor och buksmärtor

³ Hudutslag inkluderar följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: hudutslag, erytematöst utslag, makulöst utslag, makulo-papulöst utslag, morbilliformt utslag, papulöst utslag, kliande utslag.

⁴ Reaktionen vid injektionsstället som anges i tabellen sågs hos 2 eller fler deltagare.

⁵ Feber inkluderade följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: feber och värmekänsla. Majoriteten av febertillfällen rapporterades inom en vecka från injektionstillfället.

⁶ Kan i sällsynta fall leda till tillfälliga gångstörningar.

*Se avsnitt 4.4.

Beskrivning av valda biverkningar

Lokala reaktioner vid injektionsstället

I HPTN 083 avbröt 2 % av deltagarna behandlingen med kabotegravir på grund av reaktioner vid injektionsstället. Vid 20 286 injektioner rapporterades 8 900 reaktioner vid injektionsstället. Totalt fick 2 117 deltagare minst en injektion. Av de 1 740 (82 %) deltagare som fick minst en reaktion vid injektionsstället rapporterades den högsta svårighetsgraden som lindrig (grad 1) hos 34 % av deltagarna, måttlig (grad 2) hos 46 % av deltagarna och allvarig (grad 3) hos 3 % av deltagarna. Mediandurationen för reaktioner vid injektionsstället generellt var 4 dagar. Andelen studiedeltagare som rapporterade reaktioner vid injektionsstället vid varje besök samt svårighetsgraden minskade över tid.

I HPTN 084 avbröt ingen deltagare behandlingen med kabotegravir på grund av reaktioner vid injektionsstället. Vid 13 068 injektioner rapporterades 1 171 reaktioner vid injektionsstället. Totalt fick 1 519 deltagare minst en injektion. Av de 578 (38 %) deltagare som fick minst en reaktion vid injektionsstället rapporterades den högsta svårighetsgraden som lindrig (grad 1) hos 25 % av deltagarna, måttlig (grad 2) hos 13 % av deltagarna och allvarig (grad 3) hos < 1 % av deltagarna. Mediandurationen för reaktioner vid injektionsstället generellt var 8 dagar. Andelen studiedeltagare som rapporterade reaktioner vid injektionsstället vid varje besök samt svårighetsgraden minskade över tid.

Viktökning

Vid vecka 41 och vecka 97 i HPTN 083 hade deltagare som fick kabotegravir gått upp i vikt med i median 1,2 kg (interkvartilavstånd [IQR] -1,0; 3,5; n = 1 623) respektive 2,1 kg (IQR: -0,9; 5,9, n = 601) jämfört med vid baslinjen. De som fick tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) hade gått upp i median 0,0 kg i vikt (IQR -2,1; 2,4, n = 1 611) respektive 1,0 kg (IQR; -1,9; 4,0, n = 598) i vikt från baslinjen.

Vid vecka 41 och vecka 97 i HPTN 084 hade deltagare som fick kabotegravir gått upp i vikt med i median 2,0 kg (interkvartilavstånd [IQR] -0,0; 5,0; n = 1 151) respektive 4,0 kg (IQR: 0,0; 8,0, n = 216) jämfört med vid baslinjen. De som fick tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) hade gått upp i median 1,0 kg i vikt (IQR -1,0; 4,0, n = 1 131) respektive 3,0 kg (IQR; -1,0; 6,0, n = 218) i vikt från baslinjen.

Förändringar i laboratorievärden

I både HPTN 083 och HPTN 084 var andelen deltagare i kabotegravir- och TDF/FTC-grupperna som fick förhöjda levertransaminaser (ALAT/ASAT) ungefär densamma och de högsta ökningarna efter baslinjen var i de flesta fall av grad 1 eller 2. I HPTN 083 fick 40 deltagare (2 %) i

kabotegravirgruppen en högsta ALAT-förhöjning efter baslinjen på grad 3 eller 4, medan antalet i TDF/FTC-gruppen var 44 (2 %). Antalet deltagare som fick en höjning av ASAT på grad 3 eller 4 var 68 (3 %) respektive 79 (3 %). I HPTN 084 fick 12 deltagare (< 1 %) i kabotegravirgruppen en högsta ALAT-förhöjning efter baslinjen på grad 3 eller 4, medan antalet i TDF/FTC-gruppen var 18 (1 %) och ASAT-nivåer på grad 3 eller 4 var 15 (< 1 %) respektive 14 (< 1 %).

Ett fåtal deltagare i både kabotegravir- och TDF/FTC-gruppen fick förhöjda ASAT- eller ALAT-värden som ledde till utsättning av studieläkemedlet. I HPTN 083 avbröt 29 deltagare (1 %) i kabotegravirgruppen på grund av förhöjt ALAT, medan antalet i TDF/FTC-gruppen var 31 (1 %), och antalet som avbröt på grund av förhöjt ASAT var 7 (< 1 %) respektive 8 (< 1 %). I HPTN 084 avbröt 12 deltagare (< 1 %) i kabotegravirgruppen på grund av förhöjt ALAT, respektive 15 (< 1 %) i TDF/FTC-gruppen. Ingen avbröt på grund av förhöjt ASAT.

Ungdomar

Baserat på data från två öppna kliniska multicenterprövningar (HPTN 083-01 och HPTN 084-01) i vilka 64 ungdomar (med en kroppsvikt på ≥ 35 kg vid inskrivningen) som inte var hiv-smittade men var i riskzonen, fick kabotegravir, identifierades inga nya säkerhetsproblem hos ungdomarna i jämförelse med den säkerhetsprofil som konstaterats hos vuxna som fick kabotegravir som hiv-1-PrEP i studie HPTN 083 och HPTN 084.

Baserat på data från 16-veckorsanalysen av MOCHA-studien i vilken hiv-smittade ungdomar (minst 12 år gamla och med en kroppsvikt på ≥ 35 kg) som stod på bakgrundsbehandling med antiretroviral kombinationsterapi deltog, identifierades inga nya säkerhetsproblem hos ungdomarna när oralt kabotegravir lades till och följdes av kabotegravir som injektion ($n = 29$), i jämförelse med den säkerhetsprofil som konstaterats hos vuxna som får kabotegravir (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling mot överdosering med Apretude. Vid överdosering ska patienten ges understödande behandling med lämplig övervakning efter behov.

Kabotegravir binds i hög grad till plasmaproteiner. Det är därför osannolikt att dialys skulle bidra till att avlägsna läkemedlet från kroppen. Vid hantering av överdosering med Apretude för injektion ska hänsyn tas till läkemedlets längre exponering efter en injektion (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, integrashämmare, ATC-kod: J05AJ04

Verkningsmekanism

Kabotegravir hämmar hiv-integras genom att binda till dess aktiva yta och blockera överföringen av DNA-(deoxyribonukleinsyra)-strängen vid integreringen av retroviralt DNA, ett avgörande steg i hiv-virusets replikationscykel.

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet i cellodling

Kabotegravir uppvisade antiviral aktivitet mot laboratoriestammar av vildtyps-hiv-1. De genomsnittliga kabotegravirkoncentrationer som krävs för att minska virusreplikationen med 50 % (EC_{50}) är 0,22 nM i perifera mononukleära blodceller (PBMC), 0,74 nM i 293T-celler och 0,57 nM i MT-4-celler. Kabotegravir uppvisade antiviral aktivitet i cellodlingar mot en panel med 24 kliniska isolat av hiv-1 (tre i vardera M-subgrupp A, B, C, D, E, F och G, och 3 i grupp O) med EC_{50} -värden mellan 0,02 nM och 1,06 nM för hiv-1. Kabotegravirs EC_{50} -värden mot tre kliniska hiv-2-isolat låg mellan 0,10 nM och 0,14 nM.

Antiviral aktivitet i kombination med andra läkemedel

Inga läkemedel med inneboende anti-hiv-aktivitet var antagonistiska mot kabotegravirs antiretrovirala aktivitet (*in vitro*-analyser utfördes i kombination med rilpivirin, lamivudin, tenofovir och emtricitabin).

Resistens in vitro

Isolat av vildtyps-hiv-1 och aktivitet mot resistentastammar: Virus med > 10-faldig ökning av kabotegravirs EC_{50} observerades inte under 112-dagarspassagen av stam IIIB. Följande integras-(IN)-mutationer uppkom efter passage av vildtyps-hiv-1 (med T124A-polymorfism) i närvaro av kabotegravir: Q146L (1,3-4,6-faldig förändring [FC = fold change]), S153Y (FC = 2,8-8,4) och I162M (FC = 2,8). Påvisandet av T124A är, som nämns ovan, selektion av en redan befintlig minoritetsvariant som inte har någon differentiell känslighet för kabotegravir. Inga aminosyrasubstitutioner i integrasregionen selekterades vid passage av vildtyps-hiv-1 NL-432 i närvaro av 6,4 nM kabotegravir till och med dag 56.

Bland de multipla mutanterna observerades högsta FC för mutanter innehållande Q148K eller Q148R. E138K/Q148H resulterade i en 0,92-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir, E138K/Q148R resulterade i en 12-faldig minskning av känsligheten och E138K/Q148K i en 81-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. G140C/Q148R och G140S/Q148R resulterade i en 22- respektive 12-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. N155H förändrade inte känsligheten för kabotegravir, men N155H/Q148R resulterade i en 61-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. Andra multipla mutanter som resulterade i en FC mellan 5 och 10 är: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) och E92Q/N155H (FC = 5,3).

Resistens in vivo

HPTN 083

I den primära analysen av HPTN 083-studien var antalet nya infektioner i kabotegravirarmen 13 stycken och i tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC)-armen 39 stycken. I kabotegravirarmen inträffade 5 nya infektioner under tiden som deltagaren fick PrEP-injektioner av kabotegravir, av dessa inträffade 4 när deltagaren fick injektionerna vid avsedd tidpunkt och 1 när deltagaren fick injektionen utanför schemat. Fem nya infektioner inträffade ≥ 6 månader efter den sista dosen PrEP-kabotegravir. Tre nya infektioner inträffade under den inledande orala behandlingen.

Hiv-genotypning och fenotypning utfördes vid det första besöket där hiv-virusbelastningen översteg 500 kopior/ml. Av de 13 nya infektionerna i kabotegravirarmen hade 4 deltagare INSTI-resistensmutationer. Av de 4 deltagarna med NRTI-resistens i TDF-FTC-armen (inklusive 3 med multiklassresistens) hade tre M184V/I och en K65R.

Ingen av de 5 deltagare som smittades efter ett längre avbrott i kabotegravirbehandlingen hade INSTI-resistensmutationer. Varken genotyp eller fenotyp kunde genereras för en av de fem deltagarna, med endast 770 kopior/ml hiv-1-RNA. Integrasfenotyp kunde inte genereras för en av de övriga fyra deltagarna. Resterande tre deltagare bibehöll känsligheten för samtliga INSTI.

Tre deltagare smittades under den orala inledande behandlingen, innan de hade fått kabotegravir-injektioner. En deltagare med ej detekterbara mängder kabotegravir i plasma hade inga INSTI-resistensmutationer och var känslig för samtliga INSTI. Två deltagare med detekterbara plasmakoncentrationer av kabotegravir hade INSTI-resistensmutationer. Den första deltagaren hade INSTI-resistensmutationerna E138E/K, G140G/S, Q148R och E157Q. Integrasfenotyp kunde inte

genereras. Den andra deltagaren hade INSTI-resistensmutationerna E138A och Q148R. Detta virus var resistent mot kabotegravir (FC = 5,92) men känsligt för dolutegravir (FC = 1,69).

Fem deltagare fick hiv-1, trots att kabotegravirinjektionerna gavs vid den planerade tidpunkten till fyra deltagare och en injektion till en av deltagarna gavs utanför schemat. Två deltagare hade alltför låg virusbelastning för att möjliggöra analys. Den tredje deltagaren hade inga INSTI-resistensmutationer vid det första besöket med viremi (vecka 17) men 112 och 117 dagar senare hade deltagaren mutationen R263K. Dag 112 kunde ingen fenotyp fastställas men dag 117 visade fenotypen att detta virus var känsligt för både kabotegravir (FC = 2,32) och dolutegravir (FC = 2,29). Den fjärde deltagaren hade INSTI-resistensmutationerna G140A och Q148R. Fenotypen visade på resistens mot kabotegravir (FC = 13) men känslighet för dolutegravir (FC = 2,09). Den femte deltagaren hade inga INSTI-resistensmutationer.

Förutom de 13 nya infektionerna var en annan deltagare hiv-infekterad vid studiestarten och hade vid den tidpunkten inga INSTI-resistensmutationer. INSTI-resistensmutation E138K och Q148K kunde emellertid detekteras 60 dagar senare. Fenotyp kunde inte genereras.

Efter den primära analysen utfördes utökade retrospektiva virologiska tester för att bättre beskriva tidpunkten för hiv-infektion. Resultaten visade att en av de 13 nya infektionerna, hos en deltagare som fick kabotegravirinjektioner vid de planerade tidpunkterna, redan funnits sedan tidigare.

HPTN 084

I den primära analysen av HPTN 084-studien var antalet nya infektioner i kabotegravirarmen 4 stycken och i TDF/FTC-armen 36 stycken.

I kabotegravirarmen inträffade två nya infektioner under den tid deltagarna fick injektioner: hos en deltagare hade tre kabotegravirinjektioner skjutits upp och ingen av deltagarna hade följt behandlingsordinationen för oralt kabotegravir.

Två nya infektioner inträffade efter den sista dosen oralt kabotegravir, ingen av dessa deltagare hade följt behandlingsordinationen för oralt kabotegravir. Det första besöket med hiv-positivitet inträffade cirka 11 veckor efter inskrivningen respektive 57 veckor efter inskrivningen.

Hiv-genotypning utfördes vid det första besöket där hiv-virusbelastningen översteg 500 kopior/ml (första besöket med viremi). Resultat från hiv-genotypning fanns för 3 av de 4 deltagarna i kabotegravirarmen. Inga större INSTI-resistensmutationer detekterades.

Resultat från hiv-genotypning fanns för 33 av de 36 nya infektionerna i TDF/FTC-gruppen. En deltagare hade en större NRTI-mutation (M184V), och dessutom NNRTI-resistens på grund av mutationen K103N. Nio andra deltagare var NNRTI-resistenta (sju hade K103N, enbart eller samtidigt med E138A eller P225H; en hade enbart K101E och en hade enbart E138K).

Efter den primära analysen utfördes utökade retrospektiva virologiska tester för att bättre beskriva tidpunkten för hiv-1-infektion. Resultatet av testerna visade att en av de fyra nya hiv-1-infektionerna hos deltagare som fick kabotegravir redan funnits sedan tidigare.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av kabotegravir som PrEP har utvärderats i två randomiserade (1:1), dubbelblinda, tvåarmade kontrollerade multicenterstudier. Effekten av kabotegravir jämfördes med dagligt peroralt tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC).

Deltagarna randomiserades till att få kabotegravir som inledande oral behandling med en 30 mg-tablett och en placebotablett dagligen i upp till 5 veckor, följt av kabotegravir som intramuskulär (i.m.) injektion (engångsinjektion om 600 mg månad 1 och 2 och därefter varannan månad), samt en daglig placebotablett. Deltagarna som randomiserades till TDF/FTC började med oralt TDF 300 mg/FTC

200 mg och placebo i upp till 5 veckor, följt av oralt TDF 300 mg/FTC 200 mg dagligen och placebo som i.m. injektioner (3 ml, 20 % injicerbar lipidemulsion månad 1, 2 och därefter varannan månad).

HPTN 083

I HPTN 083, en non-inferiority-studie, randomiserades 4 566 cissexuella män och transsexuella kvinnor som hade sex med män, i förhållandet 1:1 till antingen kabotegravir (n = 2 281) eller TDF/FTC (n = 2 285) som blindat studieläkemedel upp till vecka 153.

Vid baslinjen var deltagarnas medianålder 26 år, 12 % var transsexuella kvinnor, 72 % var icke-ljushyade, 67 % var < 30 år och < 1 % var över 60 år.

Primärt effektmått var frekvensen nya hiv-infektioner som inträffade bland deltagarna som randomiserats till oralt kabotegravir respektive kabotegravirinjektioner, jämfört med oralt TDF/FTC (korrigerat för tidigt avbrott). Den primära analysen visade på bättre resultat för kabotegravir än TDF/FTC med 66 % minskad risk för ny hiv-infektion, riskkvot (95 % KI) 0,34 (0,18; 0,62). Fortsatta tester visade att en av infektionerna under behandling med kabotegravir funnits sedan tidigare, vilket gav en 69-procentig minskning av risken för ny infektion i jämförelse med TDF/FTC (se tabell 5).

Tabell 5 Primärt effektmått: Jämförelse av frekvensen nya hiv-infektioner under randomiseringen i HPTN 083 (mITT, utökad retrospektiv virologisk testning)

	Kabotegravir (N = 2 278)	TDF/FTC (N = 2 281)	p-värde för superioritet
Personår	3 211	3 193	
Nya hiv-1-infektioner (incidensfrekvens per 100 personår)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Riskkvot (95 % KI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

¹ Efter den primära analysen utfördes utökade retrospektiva virologiska tester för att bättre beskriva tidpunkten för hiv-infektion. Resultatet av testerna visade att en av de 13 nya infektionerna under behandling med kabotegravir funnits sedan tidigare. Ursprunglig riskkvot (95 %KI) i den primära analysen var 0,34 (0,18; 0,62).

Resultaten från alla undergruppsanalyser stämde överens med den övergripande skyddseffekten, med en lägre frekvens nya hiv-1-infektioner hos deltagarna som randomiserats till kabotegravirgruppen än hos deltagarna i TDF/FTC-gruppen (se tabell 6).

Tabell 6 Frekvensen nya hiv-1-infektioner per undergrupp i HPTN 083 (mITT, utökad retrospektiv virologisk testning)

Under- grupp	Kabotegravir Incidens per 100 personår	Kabotegra vir, personår	TDF/FTC Incidens per 100 personår	TDF/FTC personår	HR (95 % KI)
Ålder					
< 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)
Kön					
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)
Etnicitet (USA)					
Mörkhyade	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Ej mörkhyade	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Region					

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)
Asien	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cissexuella män som har sex med män

TGW = transsexuella kvinnor som har sex med män

HPTN 084

I HPTN 084, en superioritetsstudie, randomiserades 3 224 cissexuella kvinnor i förhållande 1:1 till antingen kabotegravir (n = 1 614) eller TDF/FTC (n = 1 610) som blindat studieläkemedel i 153 veckor.

Vid baslinjen var deltagarnas ålder i median 25 år, > 99 % var icke-ljushyade, > 99 % var cissexuella kvinnor och 49 % var 25 år. Den äldsta deltagaren var 45 år.

Primärt effektmått var frekvensen nya hiv-infektioner bland deltagarna som randomiseras till oralt kabotegravir och kabotegravirinjektioner, jämfört med oralt TDF/FTC (korregerat för tidigt avbrott). Den primära analysen visade på bättre resultat för kabotegravir än med TDF/FTC med 88 % minskad risk för ny hiv-infektion, riskkvot (95 % KI) 0,12 (0,05; 0,31). Fortsatta tester visade att en av infektionerna under behandling med kabotegravir funnits sedan tidigare, vilket gav en 90-procentig minskning av risken för ny infektion i jämförelse med TDF/FTC (se tabell 7).

Tabell 7 Primärt effektmått i HPTN 084: Jämförelse av frekvensen nya hiv-infektioner under den randomiserade fasen (mITT, utökad retrospektiv virologisk testning)

	Kabotegravir (N = 1 613)	TDF/FTC (N = 1 610)	p-värde för superioritet
<u>Personår</u>	1 960	1 946	
Nya hiv-1-infektioner (incidensfrekvens per 100 personår)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Riskkvot (95 % KI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹ Efter den primära analysen utfördes utökade retrospektiva virologiska tester för att bättre beskriva tidpunkten för hiv-infektion. Resultatet av testerna visade att en/1 av de 4/fyra infektionerna hos deltagare som fick kabotegravir funnits sedan tidigare. Ursprunglig riskkvot, korregerad för tidigt avbrott (95 %KI) i den primära analysen var 0,12 (0,05; 0,31).

Resultaten av förplanerade undergruppsanalyser stämde överens med den övergripande skyddseffekten, med en lägre frekvens nya hiv-1-infektioner hos deltagarna som randomiserats till kabotegravirgruppen än hos deltagarna i TDF/FTC-gruppen (se tabell 8).

Tabell 8 Frekvensen nya hiv-infektioner per undergrupp i HPTN 084 (mITT, utökad retrospektiv virologisk testning)

Under-grupp	Kabotegravir Incidens per 100 personår	Kabotegra- vir, personår	TDF/FTC Incidens per 100 personår	TDF/FTC personår	HR (95 % KI)
Ålder					
< 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)
BMI					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04; 0,38)

≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)
------	------	-----	------	-----	-------------------

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Apretude tabletter för barn under 12 år för förebyggande av hiv-1-infektion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kabotegravir är densamma hos friska och hiv-smittade personer. Variabiliteten i kabotegravirs farmakokinetik är måttlig till hög. I fas 3-studier på hiv-smittade studiedeltagare varierade interindividuell CVb% för C_{tau} mellan 39 och 48 %. Vid engångsdoser av långverkande kabotegravirinjektioner var de interindividuella variationen större, från 65 till 76 %.

Tabell 9 Farmakokinetiska parametrar hos vuxna efter peroralt kabotegravir en gång dagligen, samt initiering och fortsättning med intramuskulära injektioner varannan månad

Doseringsfas	Dosregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ¹		
		$AUC_{(0-\text{tau})}^2$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Oral inledning ³ (frivillig)	30 mg 1 gång dagligen	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Initial injektion ⁴	600 mg i.m. initialt	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injektion varannan månad ⁵	600 mg i.m. varannan månad	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ Värden för PK-parametrar baserades på individuella post hoc-estimat för deltagare i fas 3-studier enligt populationsfarmakokinetiska modeller.

² tau är doseringsintervall: 24 timmar för oral administrering, 1 månad för initial injektion och 2 månader för dosering varannan månad med i.m. injektioner av depotsuspension för injektion.

³ Farmakokinetiska parametrar vid oral inledning visar värdena vid steady state.

⁴ Värden för C_{max} vid initial injektion visar primärt oral dosering eftersom den initiala injektionen gavs samma dag som den sista perorala dosen. Dock visar $AUC_{(0-\text{tau})}$ och C_{tau} den initiala injektionen. Vid administrering utan oral inledning till hiv-smittade patienter (n = 110) var observerat geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) för C_{max} av kabotegravir (en vecka efter initial injektion) 1,89 mikrogram/ml (0,438; 5,69) och C_{tau} var 1,43 mikrogram/ml (0,403; 3,90).

⁵ Farmakokinetiska parametrar visar värdena vid steady state.

Absorption

Farmakokinetiken för kabotegravirinjektioner begränsas av absorptionen eftersom kabotegravir absorberas långsamt från glutealmuskulaturen till cirkulationssystemet, vilket gör att plasmakoncentrationerna bibehålles. Efter en intramuskulär engångsdos om 600 mg kan kabotegravirkoncentrationer detekteras den första dagen med ett medianvärde 4 timmar efter dosering på 0,290 mikrogram/ml, vilket överstiger PA-IC90 *in vitro* på 0,166 mikrogram/ml. Maximal plasmakoncentration uppnås med ett medianvärde för T_{max} på 7 dagar. Målkoncentrationer nås efter den initiala intramuskulära injektionen (se tabell 9). Kabotegravir har uppmätts i plasma så länge som 52 veckor eller mer efter en engångsinjektion.

Distribution

Baserat på *in vitro*-data binds kabotegravir i hög grad (> 99 %) till humana plasmaproteiner. Efter administrering av orala tabletter var den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen (V_z/F) i plasma 12,3 l. Hos människa var beräknad V_c/F för kabotegravir i plasma 5,27 l och V_p/F var 2,43 l. Dessa volymestimater, tillsammans med antagandet om hög biotillgänglighet, tyder på viss distribution av kabotegravir till det extracellulära rummet.

Kabotegravir återfinns i könsorganen hos män och kvinnor efter en engångsdos om 600 mg intramuskulärt, vilket observerades i en studie på friska deltagare (n = 15). Medianvärdena för kabotegravirkoncentrationerna dag 3 (tidigaste PK-vävnadsprovet) var 0,49 mikrogram/ml i cervikal vävnad, 0,29 mikrogram/ml i cervikovaginalvätska, 0,37 mikrogram/ml i vaginalvävnad, 0,32 mikrogram/ml i rektal vävnad och 0,69 mikrogram/ml i rektalvätska, vilket överstiger PA-IC90 *in vitro*.

In vitro var kabotegravir inte ett substrat för organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk katjontransportör (OCT1).

Metabolism

Kabotegravir metaboliseras främst via UGT1A1 och i mindre grad via UGT1A9. Kabotegravir är den dominerande cirkulerande substansen i plasma och representerar > 90 % av totalt radiokol i plasma. Efter oral administrering till människa elimineras kabotegravir främst genom levermetabolism; renal eliminering av oförändrat kabotegravir är låg (<1 % av dosen). Av den totala orala dosen utsöndras 47 % som oförändrat kabotegravir i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberat läkemedel eller biliär utsöndring av glukuronidkonjugatet, vilket kan brytas ner ytterligare till modersubstans i tarmen. Kabotegravir har återfunnits i duodenala gallprover. Glukuronidmetaboliten förelåg också i några, men inte alla, duodenala gallprover. 27 % av den totala orala dosen utsöndras i urinen, främst som en glukuronidmetabolit (75 % av radioaktiviteten i urin, 20 % av den totala dosen).

Kabotegravir är inte en kliniskt relevant hämmare av följande enzymer och transportörer: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 och UGT2B17, P-gp, BCRP, BSEP (Bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE (multidrug and toxin extrusion transporter) 1, MATE 2-K, MRP (multidrug resistance protein) 2 eller MRP4.

Eliminering

Kabotegravirs genomsnittliga skenbara halveringstid i terminalfasen begränsas av absorptionen och beräknas till 5,6 till 11,5 veckor efter en intramuskulär engångsinjektion. Den betydligt förlängda skenbara halveringstiden jämfört med vid oral administrering beror på elimineringen från injektionsstället till den systemiska cirkulationen. Skenbar clearance (CL/F) var 0,15 l per timme.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter intramuskulära injektioner av doser på 100 till 800 mg, såväl engångs- som upprepade doser, ökar exponeringen av kabotegravir i plasma i proportion med dosen eller något mindre.

Polymorfism

I en metaanalys av studier på friska och hiv-infekterade deltagare var AUC, C_{max} och C_{tau} för kabotegravir vid steady-state i genomsnitt 1,2 gånger högre hos hiv-infekterade studiedeltagare med UGT1A1-genotyper som medför långsam kabotegravirmetabolism, jämfört med hos studiedeltagare med normal metabolism via UGT1A1. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt relevanta. Ingen dosjustering krävs för patienter med UGT1A1-polymorfism.

Särskilda populationer

Kön

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av kön på exponeringen för kabotegravir. Inte heller sågs några kliniskt relevanta skillnader i kabotegravirkoncentrationen i plasma i HPTN 083-studien som orsakades av kön, varken hos cissexuella män eller transsexuella kvinnor med eller utan hormonbehandling för könsbyte. Ingen dosjustering krävs på basis av kön.

Etnisk tillhörighet

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av etnisk tillhörighet på exponeringen av kabotegravir. Ingen dosjustering krävs på basis av etnisk tillhörighet.

Kroppsmasseindex (BMI)

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av BMI på exponeringen för kabotegravir. Ingen dosjustering krävs på basis av BMI.

Ungdomar

Populationsfarmakokinetiska analyser visade inga kliniskt relevanta skillnader i exponeringen mellan deltagande ungdomar och hiv-1-infekterade och ej infekterade vuxna deltagare i utvecklingsprogrammet för kabotegravir. Ingen dosjustering krävs till ungdomar som väger ≥ 35 kg.

Tabell 10 Farmakokinetiska parametrar efter peroralt kabotegravir en gång dagligen, samt initiering och fortsättning med intramuskulära injektioner varannan månad hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år (≥ 35 kg)

Doseringsfas	Dosregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
Oral inledning ³ (frivilligt)	30 mg 1 gång dagligen	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Initial injektion ⁴	600 mg i.m. Initial dos	2 085 (1 056; 4 259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Injektion varannan månad ⁵	600 mg i.m. Varannan månad	5 184 (3 511; 7 677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

¹ Farmakokinetiska (PK) parametrar baserade på individuella post hoc-estimat från populationsfarmakokinetiska modeller för både en hiv-infekterad population bestående av ungdomar (n = 147) med en kroppsvikt mellan 35,2-98,5 kg och en icke hiv-infekterad population bestående av ungdomar (n = 62) med en kroppsvikt mellan 39,9-167 kg.

²tau är doseringsintervall: 24 timmar för oral administrering, 1 månad för initial injektion och 2 månader för dosering varannan månad med i.m. injektioner av depotsuspension för injektion.

³ Farmakokinetiska parametrar för oral inledning visar värdena vid steady state.

⁴ Värden för C_{max} vid initial injektion visar primärt oral dosering eftersom den initiala injektionen gavs samma dag som den sista perorala dosen. Dock visar AUC_(0-tau) och C_{tau} den initiala injektionen.

⁵ Farmakokinetiska parametrar visar värdena vid steady state.

Barn

Farmakokinetik och doseringsrekommendationer för kabotegravir hos pediatrika patienter under 12 år eller som väger under 35 kg har inte fastställts.

Äldre

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av ålder på exponeringen för kabotegravir. Farmakokinetiska data för kabotegravir hos personer > 65 år är begränsade

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med grav njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≥ 15 till < 30 ml/min som inte står på dialys) och matchade friska studiedeltagare. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (som inte står på dialys). Kabotegravir har inte studerats hos patienter som står på dialys.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med måttlig leverfunktionsnedsättning och matchade friska studiedeltagare. Ingen dosjustering behövs för patienter

med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A eller B). Effekten av grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) på kabotegravirs farmakokinetik har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenes

Kabotegravir var inte mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester med bakterier och odlade däggdjursceller, och inte heller i en mikrokärnanalys på gnagare *in vivo*. Kabotegravir var inte karcinogent i långtidsstudier på mus och råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier

Ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor observerades hos råttor som behandlades med kabotegravir i orala doser upp till 1 000 mg/kg/dag (> 20 gånger exponeringen hos människa vid den högsta rekommenderade dosen [MRHD] på 30 mg/dag peroralt).

I en studie av embryonal/fetal utveckling sågs inga negativa effekter på utvecklingen efter oral administrering av kabotegravir till dräktiga kaniner upp till en maternellt toxisk dos på 2 000 mg/kg/dag (0,66 gånger exponeringen hos människa vid oral MRHD) eller till dräktiga råttor vid doser upp till 1 000 mg/kg/dag (> 30 gånger exponeringen hos människa vid oral MRHD). Hos råttor observerades förändringar i fostertillväxt (minskad kroppsvikt) vid orala doser på 1 000 mg/kg/dag. Studier på dräktiga råttor visade att kabotegravir passerar placenta och kan påvisas i fetal vävnad.

I pre- och postnatale (PPN) studier på råttor inducerade kabotegravir reproducerbart fördröjd nedkomst, ökat antal dödfödselar och ökad neonatal mortalitet vid en oral dos på 1 000 mg/kg/dag (> 30 gånger exponeringen hos människa vid oral MRHD). Vid en lägre dos på 5 mg/kg/dag (cirka 10 gånger exponeringen hos människa vid oral MRHD) var kabotegravir inte associerat med fördröjd nedkomst eller neonatal mortalitet. I studier på kanin och råttor sågs ingen effekt på överlevnaden när fostren förlöstes med kejsarsnitt. Med tanke på exponeringsförhållandet är betydelsen för människa inte känd.

Allmäntoxicitet

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser kabotegravir har undersökts i toxicitetsstudier med upprepade orala doser till råttor (26 veckor) och apa (39 veckor). Inga läkemedelsrelaterade negativa effekter sågs hos råttor eller apa som fick kabotegravir peroralt i doser upp till 1 000 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag.

I en 14-dagars och 28-dagars toxicitetsstudie på apa observerades gastrointestinala effekter (minskad kroppsvikt, emes, lös/rinnande avföring och måttlig till svår dehydrering). Dessa effekter hade samband med lokal läkemedelsadministrering och inte med systemisk toxicitet.

I en 3-månaders studie på råttor där kabotegravir administrerades som månatlig subkutan (s.c.) injektion (upp till 100 mg/kg/dos); månatlig i.m. injektion (upp till 75 mg/kg/dos) eller veckovis s.c. injektion (100 mg/kg/dos) noterades inga biverkningar och inga nya målorganstoxiciteter (vid exponeringar > 49 gånger exponeringen hos människa vid MRHD på 600 mg i.m.).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Polysorbat 20 (E432)
Makrogol (E1521)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Hållbarhet för suspension i spruta

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 2 timmar vid 25 °C.

När suspensionen har dragits upp i sprutan ska injektionen ges så snart som möjligt, men suspensionen kan lagras i upp till 2 timmar. Om 2 timmar överskrids måste läkemedlet, sprutan och nålen kasseras.

Ur ett mikrobiologisk perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden efter öppnandet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Får ej frysas.

Suspension i spruta

Förvaras vid högst 25 °C (se avsnitt 6.3).

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning och administrering

3 ml injektionsflaska av brunt typ-1-glas, med brombutylpropp och grå aluminiumförsegling samt orange snäpplock av plast.

Förpackningar om 1 eller 25 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ta ett fast grepp om injektionsflaskan och skaka den kraftigt i 10 sekunder. Vänd flaskan upp och ner och kontrollera suspensionen – den ska ha ett homogent utseende. Om suspensionen inte är homogen ska injektionsflaskan skakas på nytt. Små luftbubblor kan förekomma och är normalt.

Fullständiga anvisningar om användning och hantering av Apretude-injektioner finns i bipacksedeln (se ”Bruksanvisning”).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apretude 30 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller kabotegravirnatium motsvarande 30 mg kabotegravir.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 155 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita, ovala filmdragerade tabletter (cirka 8,0 mm x 14,3 mm), med ”SV CTV” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Apretude är, i kombination med säkert sex, avsett som profylax före exponering (PrEP, *Pre-exposure Prophylaxis*) för att minska risken för sexuellt överförd hiv 1-infektion hos vuxna och ungdomar med hög risk och en kroppsvikt på minst 35 kg (se avsnitt 4.2 och 4.4). Apretude tabletter kan användas som:

- oral inledande behandling för att bedöma tolerabiliteten för Apretude innan behandling påbörjas med kabotegravir som depotinjektion.
- oral PrEP för personer som kommer att missa en planerad dos med kabotegravir som depotinjektion.

4.2 Dosering och administreringssätt

Apretude ska förskrivas av läkare med erfarenhet kring hanteringen av av PrEP för hiv.

Patienterna måste testas avseende hiv-1 innan kabotegravir sätts in (se avsnitt 4.3). Testet ska utföras, med ett kombinerat antigen-/antikroppstest samt ett hiv-RNA-baserat test och båda ska vara negativa. Förskrivaren rekommenderas att utföra båda testerna även om resultatet av det hiv-RNA-baserade testet blir klart först efter oral administrering. Om sådan kombinerad testning inte är tillgänglig ska testproceduren utföras i enlighet med lokala riktlinjer.

Innan behandling med Apretude inleds ska sjukvårdspersonal noga ha valt ut patienter som samtycker till injektionsschemat som måste följas, samt ha informerat patienterna om vikten av att komma till schemalagda besök för injektion för att minska risken för hiv-1-infektion.

Vårdgivaren och patienten kan besluta att kabotegravirtabletter ska användas som en oral inledande behandling för att bedöma tolerabiliteten innan patienten börjar med Apretude i form av injektioner (se

tabell 1). Alternativt kan Apretude-injektionerna påbörjas direkt (se produktresumé för Apretude som injektion).

Dosering

Oral inledning

När kabotegravirtabletter används som oral inledande behandling ska de tas i cirka en månad (minst 28 dagar) för bedömning av tolerabiliteten av kabotegravir (se avsnitt 4.4). En Apretude-tablett 30 mg ska tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Tabell 1 Rekommenderat doseringsschema

	Oral inledning
Läkemedel	Under månad 1
Apretude	30 mg en gång dagligen

Oral dosering vid missad kabotegravirinjektion

Om det inte kan undvikas att en schemalagd injektion blir mer än 7 dagar försenad kan Apretude tabletter 30 mg användas en gång dagligen för att ersätta ett inbokat injektionsbesök. Den första dosen oralt kabotegravir (eller en annan PrEP-behandling) ska tas två månader (+/- 7 dagar) efter den senaste injektionen med kabotegravir. För oral PrEP-behandling som pågår i mer än två månader rekommenderas en annan PrEP-regim än oralt kabotegravir.

Injektionerna ska återupptas på samma dag som behandlingen med oralt kabotegravir avslutas eller inom 3 dagar därefter (se produktresumén för Apretude injektionsvätska, depotsuspension).

Missade doser

Om patienten missar en dos Apretude-tabletter ska den missade dosen tas så snart som möjligt, under förutsättning att det är mer än 12 timmar till nästa dos. Om det är dags för nästa dos inom 12 timmar ska patienten inte ta den dos som missats utan fortsätta enligt sitt vanliga behandlingsschema.

Kräkning

Om patienten kräks inom 4 timmar efter att ha tagit Apretude-tabletter ska en ny Apretude-tablett tas. Om patienten kräks när det har gått mer än 4 timmar efter administrering behöver patienten inte ta någon ny tablett utan ska fortsätta enligt sitt vanliga behandlingsschema.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter. Det finns begränsad mängd data om användning av kabotegravir hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Kabotegravir har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C [se avsnitt 5.2]).

Vid administrering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska kabotegravir användas med försiktighet.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (kreatininclearance ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt (kreatininclearance ≥ 30 till < 60 ml/min) eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 15 till < 30 ml/min och ej på dialys [se avsnitt 5.2]). Kabotegravir har inte studerats hos patienter med terminal njursvikt och dialysbehandling. Eftersom kabotegravir är till över 99 % proteinbundet förväntas inte dialys förändra exponeringen för kabotegravir. Vid administrering till patienter som står på dialysbehandling ska kabotegravir användas med försiktighet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Apretude för barn och ungdomar som väger under 35 kg har inte fastställts. Ingen data finns tillgänglig.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med okänd eller positiv hiv-1-status (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig användning av rifampicin, rifapentin, karbamazepin, oxkarbamazepin, fenytoin eller fenobarbital (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Övergripande strategi för hiv-1-prevention

Apretude har inte alltid en förebyggande effekt mot hiv-1-infektion (se avsnitt 5.1). Kabotegravir-koncentrationer associerade med signifikant antiviral effekt ($> 4 \times$ Protein Adjusted-Inhibitory Concentration, PA-IC90, se avsnitt 5.2) uppnås och kvarstår inom några timmar efter initiering av den orala inledningen. Den exakta tiden från insättning av Apretude som PrEP mot hiv-1 tills maximalt skydd mot hiv-1-infektion uppnås är inte känd.

Apretude ska ingå som PrEP i en övergripande preventionsstrategi mot hiv-1-infektion, som även inkluderar användning av andra skyddsåtgärder mot hiv-1 (t.ex. kännedom om hiv-1-status, regelbundna tester avseende andra sexuellt överförda infektioner, användning av kondom).

Apretude ska endast användas för att minska risken att få hiv-1 hos personer som bekräftats vara hiv-negativa (se avsnitt 4.3). Hiv-negativitet ska bekräftas med täta intervall. Ett kombinerat antigen-/antikroppstest samt ett hiv-RNA-test ska båda vara negativa. Förskrivaren rekommenderas att utföra båda testerna även om resultatet av det hiv-RNA-baserade testet blir klart först efter oral administrering. Om sådan kombinerad testning inte är tillgänglig ska testproceduren utföras i enlighet med lokala riktlinjer så länge Apretude används

Om patienten har kliniska symtom på akut virusinfektion och det finns misstanke om exponering för hiv-1 nyligen (< 1 månad), ska hiv-1-status kontrolleras på nytt.

Potentiell risk för resistens

Det finns en potentiell risk för resistensutveckling mot kabotegravir hos personer som får hiv-1, antingen före eller under kabotegravirbehandling, eller efter att kabotegravir har satts ut. För att minimera denna risk är det avgörande att hiv-1-negativitet bekräftas med täta intervall. Ett kombinerat antigen-/antikroppstest samt ett hiv-RNA-baserat test ska båda vara negativa. Förskrivaren rekommenderas att utföra båda testerna även om resultatet av det hiv-RNA-baserade testet blir klart först efter oral administrering. Om sådan kombinerad testning inte är tillgänglig ska testproceduren utföras i enlighet med lokala riktlinjer.

Patienter som diagnostiseras med hiv-1 ska omedelbart påbörja antiretroviral behandling (ART).

Enbart Apretude utgör inte en fullständig behandlingsregim mot hiv-1 och mutationer som lett till hiv-1-resistens har förekommit hos vissa individer med oupptäckt hiv-1-infektion som enbart tagit Apretude.

Alternativa former av PrEP ska övervägas efter utsättning av kabotegravir till patienter med fortsatt risk för hiv-smitta. Behandlingen ska sättas in inom 2 månader efter den sista kabotegravirinjektionen.

Vikten av behandlingsföljsamhet

För att minska risken för hiv-infektion och eventuell resistensutveckling ska patienterna komma på regelbundna återbesök så att de strikt följer det rekommenderade doseringsschemat för den orala inledande behandlingen.

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

De svåra kutana biverkningarna Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödliga, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med administrering av kabotegravir.

Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecknen och symtomen och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Vid tecken och symtom som tyder på dessa biverkningar ska kabotegravir sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (som lämpligt). Om patienten har utvecklat en allvarlig biverkning som SJS eller TEN vid användning av kabotegravir får patienten aldrig behandlas med kabotegravir på nytt.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats i samband med integrashämmare, inklusive kabotegravir. Dessa reaktioner har karakteriserats av hudutslag, konstitutionella fynd och ibland organdysfunktion, inklusive leverskada. Apretude och andra misstänkta läkemedel ska omedelbart sättas ut vid utveckling av tecken eller symtom på överkänslighet (som bland annat kan vara svåra hudutslag, hudutslag åtföljda av feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, ansiktsödem, hepatit, eosinofili eller angioödem). Klinisk status, inklusive aminotransferaser, ska kontrolleras och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Levertoxicitet

Levertoxicitet har rapporterats hos ett begränsat antal patienter med eller utan känd befintlig leversjukdom som fått kabotegravir (se avsnitt 4.8). Administrering av oral inledande kabotegravirbehandling användes i kliniska studier som hjälp att identifiera personer som kan löpa risk att drabbas av levertoxicitet.

Klinisk bedömning och laboratorieanalyser rekommenderas och Apretude ska sättas ut om levertoxicitet bekräftas. Patienterna ska behandlas enligt klinisk indikation.

Ungdomar

Själv mordstankar och självmordsförsök har rapporterats vid användning av kabotegravir, särskilt hos personer med redan befintlig psykisk sjukdom (se avsnitt 4.8). Kliniska studier har inte visat på högre incidens av psykisk sjukdom hos ungdomar än hos vuxna försökspersoner men med tanke på ungdomars högre sårbarhet ska rådgivning/samtal genomföras före förskrivningen och med jämna mellanrum under Apretude-behandlingen. Problem ska hanteras enligt kliniska indikationer.

Läkemedelsinteraktioner

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Apretude-tabletter tillsammans med läkemedel som kan minska dess exponering (se avsnitt 4.5).

Antacida som innehåller polyvalenta katjoner bör tas minst 2 timmar före eller 4 timmar efter Apretude-tabletterna (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekter på kabotegravirs farmakokinetik

Kabotegravir metaboliseras främst via uridindifosfat-glukuronyltransferas (UGT) 1A1 och i mindre utsträckning via UGT1A9. Läkemedel som är starka inducerare av UGT1A1 eller UGT1A9 förväntas sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir med försämrad effekt som följd (se avsnitt 4.3 och tabell 2 nedan). Hos långsamma UGT1A1-metaboliserare, motsvarande maximal klinisk hämning av UGT1A1, ökade genomsnittsvärdet för AUC, C_{max} och C_{tau} för oralt kabotegravir med upp till 1,5 gånger (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering av Apretude rekommenderas i närvaro av UGT1A1-hämmare.

Kabotegravir är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP) men på grund av dess höga permeabilitet förväntas ingen förändring i absorptionen vid samtidig administrering med antingen P-gp- eller BCRP-hämmare.

Kabotegravirs effekter på andra läkemedels farmakokinetik

In vivo hade kabotegravir ingen effekt på midazolam, ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A4. Kabotegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*.

In vitro hämmade kabotegravir organisk anjontransportör (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) och OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Kabotegravir kan öka AUC för OAT1/3-substrat med upp till cirka 80 %. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidigt dosering av läkemedel som är substrat för OAT1/3 och har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. metotrexat).

Baserat på *in vitro*- och klinisk profil för läkemedelsinteraktioner förväntas inte kabotegravir påverka koncentrationerna av andra antiretrovirala läkemedel, däribland proteashämmare, nukleosida omvänt transkriptashämmare, icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare, integrashämmare, fusionshämmare eller ibalizumab.

Data om läkemedelsinteraktioner som anges i tabell 2 har erhållits från studier med oralt kabotegravir (höjning visas med ”↑”, sänkning med ”↓”, ingen förändring med ”↔”, arean under koncentration-tidkurvan med ”AUC”, maximal observerad koncentration med ” C_{max} ”, koncentration i slutet av doseringsintervall med ” C_{τ} ”).

Tabell 2 Läkemedelsinteraktioner

Läkemedel indelade efter behandlings-områden	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<i>Antivirala/t hiv-1-läkemedel</i>		
Icke-nukleosida omvänt transkriptas-	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 %	Etravirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Apretude tabletter behövs.

hämmare Etravirin	$C_{\tau} \leftrightarrow 0 \%$	
Icke-nukleosida omvänt transkriptas- hämmare: Rilpivirine	Kabotegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 12 \%$ $C_{\max}$ $\uparrow 5 \%$ C_{τ} $\uparrow 14 \%$ Rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 1 \%$ $C_{\max}$ $\downarrow 4 \%$ C_{τ} $\downarrow 8 \%$	Rilpivirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Apretude eller rilpivirin behövs vid samtidig administrering.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir $\downarrow$	Metabola inducerare kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (t.ex. magnesium, aluminium, kalcium)	Kabotegravir $\downarrow$	Samtidig administrering av antacida har potential att minska upptaget av kabotegravir och har inte studerats. Antacida som innehåller polyvalenta katjoner bör tas minst 2 timmar före eller 4 timmar efter oralt Apretude (se avsnitt 4.4).
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin	Kabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 59 \%$ $C_{\max}$ $\downarrow 6 \%$	Rifampicin sänkte signifikant plasmakoncentrationen av kabotegravir, vilket sannolikt resulterar i förlust av terapeutisk effekt. Doseringsrekommendationer för samtidig administrering av Apretude och rifampicin har inte fastställts och samtidig administrering av Apretude och rifampicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir $\downarrow$	Rifapentin kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 21 \%$ $C_{\max}$ $\downarrow 17 \%$ C_{τ} $\downarrow 26 \%$	Rifabutin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering behövs.
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och levonorgestrel (LNG)	EE $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 2 \%$ $C_{\max}$ $\downarrow 8 \%$ $C_{\tau} \leftrightarrow 0 \%$ LNG $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 12 \%$ $C_{\max}$ $\uparrow 5 \%$ C_{τ} $\uparrow 7 \%$	Kabotegravir påverkade inte signifikant plasmakoncentrationerna av etinylestradiol och levonorgestrel i kliniskt relevant omfattning. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs vid samtidig administrering av Apretude-tabletter.

Pediatriisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Om en kvinna planerar att bli gravid ska nyttan och riskerna med att påbörja/fortsätta med Apretude som PrEP diskuteras.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av kabotegravir i gravida kvinnor. Effekten av kabotegravir vid graviditet är okänd.

Kabotegravir var inte teratogent i studier på dräktiga råttor och kaniner men exponeringar högre än den terapeutiska dosen visade reproduktionstoxicitet hos djur (se avsnitt 5.3). Vilken betydelse detta fynd har för en graviditet är okänd.

Apretude tabletter rekommenderas inte under graviditet såvida inte den förväntade nyttan överväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Baserat på djurdata förväntas kabotegravir utsöndras i bröstmjolk även om detta inte har bekräftats hos människa.

Det rekommenderas att kvinnor ammar endast om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för spädbarnet.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av kabotegravir på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier tyder inte på att kabotegravir har någon effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att yrsel, somnolens och trötthet har rapporterats under behandling med Apretude-tabletter. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Apretude-tabletter ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna i HPTN 083 var huvudvärk (17 %) och diarré (14 %).

De oftast rapporterade biverkningarna i HPTN 084 var huvudvärk (23 %) och förhöjda transaminaser (19 %).

De svåra kutana biverkningarna SJS och TEN har rapporterats i samband med administrering av kabotegravir (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar av kabotegravir har konstaterats i de kliniska fas 3-studierna HPTN 083 och HPTN 084 och i data efter godkännandet för försäljning. I HPTN 083 var mediantiden med blindat studieläkemedel 65 veckor och 2 dagar (från 1 dag till 156 veckor och 1 dag), med en total exponering för kabotegravir på 3 231 personår. I HPTN 084 var mediantiden med blindat studieläkemedel 64 veckor och 1 dag (från 1 dag till 153 veckor och 1 dag), med en total exponering för kabotegravir på 2 009 personår.

Biverkningar hos vuxna och ungdomar som bedömdes som åtminstone möjligen relaterade till kabotegravir redovisas i tabell 3 indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 3 Tabell över biverkningar

Organsystem (SOC) enligt MedDRA	Frekvenskategori	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet*
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Onormala drömmar Insomni Depression Ångest
	Mindre vanliga	Självordsförsök; självmordstankar (särskilt hos personer med redan befintlig psykisk sjukdom)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Somnolens
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Vanliga	Illamående Buksmärtor ¹ Flatulens Kräkningar
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag ²
	Mindre vanliga	Nässelutslag* Angioödem*
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Mycket vanliga	Feber ³
	Vanliga	Trötthet Allmän sjukdomskänsla
Utredningar och provtagningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser
	Mindre vanliga	Viktökning

		Förhöjt bilirubin i blodet
--	--	----------------------------

¹ Buksmäta inkluderar följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: övre buksmäta och buksmäta

² Hudutslag inkluderar följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: hudutslag, erytematöst utslag, makulöst utslag, makulo-papulöst utslag, morbilliformt utslag, papulöst utslag, kliande utslag.

³ Feber inkluderade följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: feber och värmekänsla. Majoriteten av febertillfällen rapporterades inom en vecka från injektionstillfället.

*Se avsnitt 4.4.

Beskrivning av valda biverkningar

Viktökning

Vid vecka 41 och vecka 97 hade deltagare i HPTN 083 som fick kabotegravir gått upp i vikt med i median 1,2 kg (interkvartilavstånd [IQR] -1,0; 3,5; n = 1 623) respektive 2,1 kg (IQR: -0,9; 5,9, n = 601) jämfört med vid baslinjen. De som fick tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) hade gått upp i median 0,0 kg i vikt (IQR -2,1; 2,4, n = 1 611) respektive 1,0 kg (IQR: -1,9; 4,0, n = 598) i vikt från baslinjen.

Vid vecka 41 och vecka 97 hade deltagare i HPTN 084 som fick kabotegravir gått upp i vikt med i median 2,0 kg (interkvartilavstånd [IQR] -0,0; 5,0; n = 1 151) respektive 4,0 kg (IQR: 0,0; 8,0, n = 216) jämfört med vid baslinjen. De som fick tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) hade gått upp i median 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0, n = 1 131) respektive 3,0 kg (IQR: -1,0; 6,0, n = 218) i vikt från baslinjen.

Förändringar i laboratorievärden

I både HPTN 083 och HPTN 084 var andelen deltagare i kabotegravir- och TDF/FTC-grupperna som fick förhöjda levertransaminaser (ALAT/ASAT) ungefär densamma och de högsta ökningarna efter baslinjen var i de flesta fall av grad 1 eller 2. I HPTN 083 fick 40 deltagare (2 %) i kabotegravirgruppen en högsta ALAT-förhöjning efter baslinjen på grad 3 eller 4, medan antalet i TDF/FTC-gruppen var 44 (2 %). Antalet deltagare som fick en höjning av ASAT på grad 3 eller 4 var 68 (3 %) respektive 79 (3 %). I HPTN 084 fick 12 deltagare (< 1 %) i kabotegravirgruppen en högsta ALAT-förhöjning efter baslinjen på grad 3 eller 4, medan antalet i TDF/FTC-gruppen var 18 (1 %) och ASAT-nivåer på grad 3 eller 4 var 15 (< 1 %) respektive 14 (< 1 %).

Ett fåtal deltagare i både kabotegravir- och TDF/FTC-gruppen fick förhöjda ASAT- eller ALAT-värden som ledde till utsättning av studieläkemedlet. I HPTN 083 avbröt 29 deltagare (1 %) i kabotegravirgruppen på grund av förhöjt ALAT, medan antalet i TDF/FTC-gruppen var 31 (1 %), och antalet som avbröt på grund av förhöjt ASAT var 7 (< 1 %) respektive 8 (< 1 %). I HPTN 084 avbröt 12 deltagare (< 1 %) i kabotegravirgruppen på grund av förhöjt ALAT, respektive 15 (< 1 %) i TDF/FTC-gruppen. Ingen avbröt på grund av förhöjt ASAT.

Ungdomar

Baserat på data från två öppna kliniska multicenterprövningar (HPTN 083-01 och HPTN 084-01) i vilka 64 ungdomar (med en kroppsvikt på ≥ 35 kg vid inskrivningen) som inte var hiv-smittade men var i riskzonen, fick kabotegravir, identifierades inga nya säkerhetsproblem hos ungdomarna i jämförelse med den säkerhetsprofil som konstaterats hos vuxna som fick kabotegravir som hiv-1-PrEP i studie HPTN 083 och HPTN 084.

Baserat på data från 16-veckorsanalysen av MOCHA-studien i vilken hiv-smittade ungdomar (minst 12 år gamla och med en kroppsvikt på ≥ 35 kg) som stod på bakgrundsbehandling med antiretroviral kombinationsterapi deltog, identifierades inga nya säkerhetsproblem hos ungdomarna när oralt kabotegravir lades till och följdes av kabotegravir som injektion (n = 29), i jämförelse med den säkerhetsprofil som konstaterats hos vuxna som får kabotegravir (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling av överdosering med Apretude. Vid överdosering ska patienten ges understödjande behandling med lämplig övervakning efter behov.

Kabotegravir binds i hög grad till plasmaproteiner. Det är därför osannolikt att dialys skulle kunna bidra till att avlägsna läkemedlet från kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, integrashämmare,
ATC-kod: J05AJ04

Verkningsmekanism

Kabotegravir hämmar hiv-integras genom att binda till dess aktiva yta och blockera överföringen av DNA-(deoxyribonukleinsyra)-strängen vid integreringen av retroviralt DNA, ett avgörande steg i hiv-virusets replikationscykel.

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet i cellodling

Kabotegravir uppvisade antiviral aktivitet mot laboratoriestammar av vildtyps-hiv-1. De genomsnittliga kabotegravirkoncentrationer som krävdes för att minska virusreplikationen med 50 % (EC_{50}) var 0,22 nM i perifera mononukleära blodceller (PBMC), 0,74 nM i 293T-celler och 0,57 nM i MT-4-celler. Kabotegravir uppvisade antiviral aktivitet i cellodlingar mot en panel med 24 kliniska isolat av hiv-1 (tre i vardera M-subgrupp A, B, C, D, E, F och G, och 3 i grupp O) med EC_{50} -värden mellan 0,02 nM och 1,06 nM för hiv-1. Kabotegravirs EC_{50} -värden mot tre kliniska hiv-2-isolat låg mellan 0,10 nM och 0,14 nM.

Antiviral aktivitet i kombination med andra läkemedel

Inga läkemedel med inneboende anti-hiv-aktivitet var antagonistiska mot kabotegravirs antiretrovirala aktivitet (*in vitro*-analyser utfördes i kombination med rilpivirin, lamivudin, tenofovir och emtricitabin).

Resistens in vitro

Isolat av vildtyps-hiv-1 och aktivitet mot resistent stammar: Virus med > 10-faldig ökning av kabotegravirs EC_{50} observerades inte under 112-dagarspassagen av stam IIIB. Följande integras-(IN)-mutationer uppkom efter passage av vildtyps-hiv-1 (med T124A-polymorfism) i närvaro av kabotegravir: Q146L (1,3-4,6-faldig förändring [FC = fold change]), S153Y (FC = 2,8-8,4) och I162M (FC = 2,8). Påvisandet av T124A är, som nämns ovan, selektion av en redan befintlig minoritetsvariant som inte har någon differentiell känslighet för kabotegravir. Inga aminosyrasubstitutioner i integrasregionen selekterades vid passage av vildtyps-hiv-1 NL-432 i närvaro av 6,4 nM kabotegravir till och med dag 56.

Bland de multipla mutanterna observerades högsta FC för mutanter innehållande Q148K eller Q148R. E138K/Q148H resulterade i en 0,92-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir, E138K/Q148R resulterade i en 12-faldig minskning av känsligheten och E138K/Q148K i en 81-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. G140C/Q148R och G140S/Q148R resulterade i en 22- respektive 12-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. N155H förändrade inte känsligheten för kabotegravir, men N155H/Q148R resulterade i en 61-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. Andra multipla mutanter som resulterade i en FC mellan 5 och 10 är: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) och E92Q/N155H (FC = 5,3).

HPTN 083

I den primära analysen av HPTN 083-studien var antalet nya infektioner i kabotegravirarmen 13 stycken och i tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC)-armen 39 stycken. I kabotegravirarmen inträffade 5 nya infektioner under tiden som deltagaren fick PrEP-injektioner av kabotegravir, av dessa inträffade 4 när deltagaren fick injektionerna vid avsedd tidpunkt och 1 när deltagaren fick injektionen utanför schemat. Fem nya infektioner inträffade ≥ 6 månader efter den sista dosen PrEP-kabotegravir. Tre nya infektioner inträffade under den inledande orala behandlingen.

Hiv-genotypning och fenotypning utfördes vid det första besök där hiv-virusbelastningen översteg 500 kopior/ml. Av de 13 nya infektionerna i kabotegravirarmen hade 4 deltagare INSTI-resistensmutationer. Av de 4 deltagarna med NRTI-resistens i TDF-FTC-armen (inklusive 3 med multiklassresistens) hade tre M184V/I och en K65R.

Ingen av de 5 deltagare som smittades efter ett längre avbrott i kabotegravirbehandlingen hade INSTI-resistensmutationer. Varken genotyp eller fenotyp kunde genereras för en av de fem deltagarna, med endast 770 kopior/ml hiv-1-RNA. Integrasfenotyp kunde inte genereras för en av de övriga fyra deltagarna. Resterande tre deltagare bibehöll känsligheten för samtliga INSTI.

Tre deltagare smittades under den orala inledande behandlingen, innan de hade fått kabotegravir-injektioner. En deltagare med ej detekterbara mängder kabotegravir i plasma hade inga INSTI-resistensmutationer och var känslig för samtliga INSTI. Två deltagare med detekterbara plasmakoncentrationer av kabotegravir hade INSTI-resistensmutationer. Den första deltagaren hade INSTI-resistensmutationerna E138E/K, G140G/S, Q148R och E157Q. Integrasfenotyp kunde inte genereras. Den andra deltagaren hade INSTI-resistensmutationerna E138A och Q148R. Detta virus var resistent mot kabotegravir (FC = 5,92) men känsligt för dolutegravir (FC = 1,69).

Fem deltagare fick hiv-1, trots att kabotegravirinjektionerna gavs vid den planerade tidpunkten till fyra deltagare och en injektion till en av deltagarna gavs utanför schemat. Två deltagare hade alltför låg virusbelastning för att möjliggöra analys. Den tredje deltagaren hade inga INSTI-resistensmutationer vid det första besöket med viremi (vecka 17) men 112 och 117 dagar senare hade deltagaren mutationen R263K. Dag 112 kunde ingen fenotyp fastställas men dag 117 visade fenotypen att detta virus var känsligt för både kabotegravir (FC = 2,32) och dolutegravir (FC = 2,29). Den fjärde deltagaren hade INSTI-resistensmutationerna G140A och Q148R. Fenotypen visade på resistens mot kabotegravir (FC = 13) men känslighet för dolutegravir (FC = 2,09). Den femte deltagaren hade inga INSTI-resistensmutationer.

Förutom de 13 nya infektionerna var en annan deltagare hiv-infekterad vid studiestarten och hade vid den tidpunkten inga INSTI-resistensmutationer. INSTI-resistensmutation E138K och Q148K kunde emellertid detekteras 60 dagar senare. Fenotyp kunde inte genereras.

Efter den primära analysen utfördes utökade retrospektiva virologiska tester för att bättre beskriva tidpunkten för hiv-infektion. Resultaten visade att en av de 13 infektionerna, hos en deltagare som fick kabotegravirinjektioner vid de planerade tidpunkterna, redan funnits sedan tidigare.

HPTN 084

I den primära analysen av HPTN 084-studien var antalet nya infektioner i kabotegravirarmen 4 stycken och i TDF/FTC-armen 36 stycken.

I kabotegravirarmen inträffade två nya infektioner under den tid deltagarna fick injektioner: hos en deltagare hade tre kabotegravirinjektioner skjutits upp och ingen av deltagarna hade följt behandlingsordinationen för oralt kabotegravir.

Två nya infektioner inträffade efter den sista dosen oralt kabotegravir, ingen av dessa deltagaren hade följt behandlingsordinationen för oralt kabotegravir. Det första besöket med hiv-positivitet inträffade cirka 11 veckor efter inskrivningen respektive 57 veckor efter inskrivningen.

Hiv-genotypning utfördes vid det första besöket där hiv-virusbelastningen översteg 500 kopior/ml (första besöket med viremi). Resultat från hiv-genotypning fanns för 3 av de 4 deltagarna i kabotegravirarmen. Inga större INSTI-resistensmutationer detekterades.

Resultat från hiv-genotypning fanns för 33 av de 36 nya infektionerna i TDF/FTC-gruppen. En deltagare hade en större NRTI-mutation (M184V), och dessutom NNRTI-resistens på grund av mutationen K103N. Nio andra deltagare var NNRTI-resistenta (7 hade K103N, enbart eller samtidigt med E138A eller P225H; en hade enbart K101E och en hade enbart E138K).

Efter den primära analysen utfördes utökade retrospektiva virologiska tester för att bättre beskriva tidpunkten för hiv-1-infektion. Resultatet av testerna visade att en av de fyra nya hiv-1-infektionerna hos deltagare som fick kabotegravir funnits sedan tidigare.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av kabotegravir som PrEP har utvärderats i två randomiserade (1:1), dubbelblinda, tvåarmade kontrollerade multicenterstudier. Effekten av kabotegravir jämfördes med dagligt peroralt tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/emtricitabin (FTC).

Deltagarna randomiserades till att få kabotegravir som inledande oral behandling med en 30 mg-tablett och en placebotablett dagligen i upp till 5 veckor, följt av kabotegravir som intramuskulär (i.m.) injektion (engångsinjektion om 600 mg månad 1 och 2 och därefter varannan månad), samt en daglig placebotablett. Deltagarna som randomiserades till TDF/FTC började med oralt TDF 300 mg/FTC 200 mg och placebo i upp till 5 veckor, följt av oralt TDF 300 mg/FTC 200 mg dagligen och placebo som i.m. injektioner (3 ml, 20 % injicerbar lipidemulsion månad 1, 2 och därefter varannan månad).

HPTN 083

I HPTN 083, en non-inferiority-studie, randomiserades 4 566 cissexuella män och transsexuella kvinnor som hade sex med män, i förhållandet 1:1 till antingen kabotegravir (n = 2 281) eller TDF/FTC (n = 2 285) som blindat studieläkemedel upp till vecka 153.

Vid baslinjen var medianåldern 26 år, 12 % var transsexuella kvinnor, 72 % var icke-ljushyade, 67 % var < 30 år och < 1 % var över 60 år.

Primärt effektmått var frekvensen nya hiv-infektioner bland deltagarna som randomiserades till oralt kabotegravir respektive kabotegravirinjektioner, jämfört med oralt TDF/FTC (korrigerat för tidigt avbrott). Den primära analysen visade på bättre resultat för kabotegravir än TDF/FTC med 66 % minskad risk att få en ny hiv-infektion, riskkvot (95 % KI) 0,34 (0,18; 0,62). Fortsatta tester visade att en av infektionerna under behandling med kabotegravir funnits sedan tidigare, vilket gav en 69-procentig minskning av risken för ny infektion i jämförelse med TDF/FTC (se tabell 5).

Tabell 4 Primärt effektmått: Jämförelse av frekvensen nya hiv-infektioner under den randomiserade fasen i HPTN 083 (mITT, utökad retrospektiv virologisk testning)

	Kabotegravir (N = 2 278)	TDF/FTC (N = 2 281)	p-värde för superioritet
Personår	3 211	3 193	
Nya hiv-1-infektioner (incidensfrekvens per 100 personår)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Riskkvot (95 % KI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

¹ Efter den primära analysen utfördes utökade retrospektiva virologiska tester för att bättre beskriva tidpunkten för hiv-infektion. Det visade sig att en av de 13 nya infektioner som konstaterats under behandling med kabotegravir funnits sedan tidigare. Ursprunglig riskkvot (95 %KI) i den primära analysen var 0,34 (0,18; 0,62).

Resultaten från alla undergruppsanalyser stämde överens med den övergripande skyddseffekten, med en lägre frekvens nya hiv-1-infektioner hos deltagarna som randomiserats till kabotegravirgruppen än hos deltagarna i TDF/FTC-gruppen (se tabell 5).

Tabell 5 Frekvensen nya hiv-1-infektioner per undergrupp i HPTN 083 (mITT, utökad retrospektiv virologisk testning)

Under- grupp	Kabotegravir Incidens per 100 personår	Kabotegra vir, personår	TDF/FTC Incidens per 100 personår	TDF/FTC personår	HR (95 % KI)
Ålder					
< 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)
Kön					
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)
Etnicitet (USA)					
Mörkhyade	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Ej mörkhyade	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Region					
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)
Asien	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= cissexuella män som har sex med män

TGW = transsexuella kvinnor som har sex med män

HPTN 084

I HPTN 084, en superioritetsstudie, randomiserades 3 224 cissexuella kvinnor i förhållande 1:1 till antingen kabotegravir (n = 1 614) eller TDF/FTC (n = 1 610) som blindat studieläkemedel i upp till 153 veckor.

Vid baslinjen var deltagarnas ålder i median 25 år, > 99 % var icke-ljushyade, > 99 % var cissexuella kvinnor och 49 % var < 25 år. Den äldsta deltagaren var 45 år.

Primärt effektmått var frekvensen nya hiv-infektioner bland deltagarna som randomiserats till oralt kabotegravir och kabotegravirinjektioner, jämfört med oralt TDF/FTC (korregerat för tidigt avbrott).

Den primära analysen visade på bättre resultat för kabotegravir än med TDF/FTC med 88 % minskad risk för ny hiv-infektion, riskkvot (95 % KI) 0,12 (0,05; 0,31). Fortsatta tester visade att en av infektionerna under behandling med kabotegravir funnits sedan tidigare, vilket gav en 90-procentig minskning av risken för ny infektion i jämförelse med TDF/FTC (se tabell 6).

Tabell 6 Primärt effektmått i HPTN 084: Jämförelse av frekvensen nya hiv-infektioner under den randomiserade fasen (mITT, utökad retrospektiv virologisk testning)

	Kabotegravir (N = 1 613)	TDF/FTC (N = 1 610)	p-värde för superioritet
Personår	1960	1946	
Nya hiv-1-infektioner (incidensfrekvens per 100 personår)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Riskkvot (95 % KI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹ Efter den primära analysen utfördes utökade retrospektiva virologiska tester för att bättre beskriva tidpunkten för hiv-infektion. Resultatet av testerna visade att en av de 4 nya infektionerna hos deltagare som fick kabotegravir funnits sedan tidigare. Ursprunglig riskkvot, korrigerad för tidigt avbrott (95 %KI) i den primära analysen var 0,12 (0,05; 0,31).

Resultaten av förplanerade undergruppsanalyser stämde överens med den övergripande skyddseffekten, med en lägre frekvens nya hiv-1-infektioner hos deltagarna som randomiserats till kabotegravirgruppen än hos deltagarna i TDF/FTC-gruppen (se tabell 7).

Tabell 7 Frekvensen nya hiv-infektioner per undergrupp i HPTN 084 (mITT, utökad retrospektiv virologisk testning)

Under- grupp	Kabotegravir Incidens per 100 personår	Kabotegra vir, personår	TDF/FTC Incidens per 100 personår	TDF/FTC personår	HR (95 % KI)
Ålder					
< 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)
BMI					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Apretude tabletter för barn under 12 år för förebyggande av hiv-1-infektion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kabotegravir är jämförbar hos friska och hiv-smittade personer. Samma absorption, distribution, metabolism och eliminering observerades i samtliga populationer. Variabiliteten i kabotegravirs farmakokinetik är måttlig. Hos friska deltagare i fas 1-studier låg interindividuell CVb% för AUC, $C_{\max}$ och C_{τ} mellan 26 % och 34 %. Variabiliteten intraindividuell (CVw%) är lägre än interindividuell.

Tabell 8 Farmakokinetiska parametrar hos vuxna efter peroralt kabotegravir en gång dagligen

Doseringsfas	Dosregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ¹		
		AUC _(0-τ) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{τ} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Oral inledande behandling ³	30 mg 1 gång dagl.	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹ Värden för PK-parametrar baserades på individuella post hoc-estimat för deltagare i fas 3-studier enligt populationsfarmakokinetiska modeller.

² τ är doseringsintervall: 24 timmar för oral administrering

³ PK-parametrar för oral inledande behandling visar värdena vid steady state.

Absorption

Kabotegravir absorberas snabbt efter peroral administrering, med ett medianvärde för $T_{\max}$ på 3 timmar efter tablettintaget. Vid dosering en gång dagligen uppnås farmakokinetisk steady state efter 7 dagar. Kabotegravir kan tas med eller utan mat. Biotillgängligheten för kabotegravir påverkas inte av måltidens innehåll: en fettrik måltid ökade AUC_(0- ∞) för kabotegravir med 14 % och $C_{\max}$ med 14 % jämfört med vid fastande tillstånd. Dessa öknings har ingen klinisk signifikans.

Absolut biotillgänglighet för kabotegravir har inte fastställts.

Distribution

Baserat på *in vitro*-data binds kabotegravir i hög grad (> 99 %) till humana plasmaproteiner. Efter administrering av orala tabletter var den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen (V_z/F) i plasma 12,3 l. Hos människa var beräknad V_c/F för kabotegravir i plasma 5,27 l och V_p/F var 2,43 l. Dessa volymestimat, tillsammans med antagandet om hög biotillgänglighet, tyder på viss distribution av kabotegravir till det extracellulära rummet.

Kabotegravir återfinns i könsorganen hos män och kvinnor efter en engångsdos om 600 mg intramuskulärt, vilket observerades i en studie på friska deltagare (n = 15). Medianvärdena för kabotegravirkoncentrationerna dag 3 (tidigaste PK-vävnadsprovet) var 0,49 mikrogram/ml i cervikal vävnad, 0,29 mikrogram/ml i cervikovaginalvätska, 0,37 mikrogram/ml i vaginalvävnad, 0,32 mikrogram/ml i rektal vävnad och 0,69 mikrogram/ml i rektalvätska, vilket överstiger PA-IC90 *in vitro*.

In vitro var kabotegravir inte ett substrat för organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk katjontransportör (OCT1).

Metabolism

Kabotegravir metaboliseras främst via UGT1A1 och i mindre grad via UGT1A9. Kabotegravir är den dominerande cirkulerande substansen i plasma och representerar > 90 % av totalt radiokol i plasma. Efter oral administrering till människa elimineras kabotegravir främst genom levermetabolism; renal eliminering av oförändrat kabotegravir är låg (< 1 % av dosen). Av den totala orala dosen utsöndras 47 % som oförändrat kabotegravir i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberat läkemedel eller biliär utsöndring av glukuronidkonjugatet, vilket kan brytas ner ytterligare till modersubstans i tarmen. Kabotegravir har återfunnits i duodenala gallprover.

Glukuronidmetaboliten förelåg också i några, men inte alla, duodenala gallprover. 27 % av den totala orala dosen utsöndras i urinen, främst som en glukuronidmetabolit (75 % av radioaktiviteten i urin, 20 % av den totala dosen).

Kabotegravir är inte en kliniskt relevant hämmare av följande enzymer och transportörer: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 och UGT2B17, P-gp, BCRP, BSEP (Bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE (multidrug and toxin extrusion transporter) 1, MATE 2-K, MRP (multidrug resistance protein) 2 eller MRP4.

Eliminering

Kabotegravir har en genomsnittlig halveringstid i terminalfasen på 41 timmar och skenbar clearance (CL/F) på 0,21 l per timme.

Polymorfism

I en metaanalys av studier på friska och hiv-infekterade deltagare var AUC, C_{max} och C_{tau} för kabotegravir vid steady-state i genomsnitt 1,3 till 1,5 gånger högre hos studiedeltagare med UGT1A1-genotyper som medför långsam kabotegravirmetabolism jämfört med hos studiedeltagare med normal metabolism via UGT1A1. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt relevanta. Ingen dosjustering krävs för patienter med UGT1A1-polymorfism.

Särskilda populationer

Kön

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av kön på exponeringen för kabotegravir. Ingen dosjustering krävs på basis av kön.

Etnisk tillhörighet

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av etnisk tillhörighet på exponeringen av kabotegravir. Ingen dosjustering krävs på basis av etnisk tillhörighet.

Kroppsmasseindex (BMI)

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av BMI på exponeringen för kabotegravir. Ingen dosjustering krävs på basis av BMI.

Ungdomar

Populationsfarmakokinetiska analyser visade inga kliniskt relevanta skillnader i exponeringen mellan deltagande ungdomar och hiv-1-infekterade och ej infekterade vuxna deltagare i utvecklingsprogrammet för kabotegravir. Ingen dosjustering krävs till ungdomar som väger ≥ 35 kg.

Tabell 9 Farmakokinetiska parametrar efter peroralt kabotegravir en gång dagligen hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år (≥ 35 kg)

Doseringsfas	Dosregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC _(0-tau) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC _(0-tau) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
Oral inledande behandling ^c	30 mg 1 gång dagl.	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Farmakokinetiska (PK) parametrar baserade på individuella post hoc-estimat från populationsfarmakokinetiska modeller för både en hiv-infekterad population bestående av ungdomar (n = 147) med en kroppsvikt på 35,2-98,5 kg och en icke hiv-infekterad population bestående av ungdomar (n = 62) med en kroppsvikt mellan 39,9-167 kg.

^b tau är doseringsintervall: 24 timmar för oral administrering.

^c Farmakokinetiska parametrar för oral inledande behandling visar värdena vid steady state.

Barn

Farmakokinetik och doseringsrekommendationer för kabotegravir hos pediatrika patienter under 12 år eller som väger under 35 kg har inte fastställts.

Äldre

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av ålder på exponeringen för kabotegravir. Farmakokinetiska data för kabotegravir hos personer > 65 år är begränsade

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med grav njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≥ 15 till < 30 ml/min som inte står på dialys) och matchade friska studiedeltagare. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (som inte står på dialys). Kabotegravir har inte studerats hos patienter som står på dialys.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med måttlig leverfunktionsnedsättning och matchade friska studiedeltagare. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A eller B). Effekten av grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) på kabotegravirs farmakokinetik har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenes

Kabotegravir var inte mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester med bakterier och odlade däggdjursceller, och inte heller i en mikrokärnanalys på gnagare *in vivo*. Kabotegravir var inte karcinogent i långtidsstudier på mus och råtta.

Reproduktionstoxikologiska studier

Ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor observerades hos råttor som behandlades med kabotegravir i orala doser upp till 1 000 mg/kg/dag (> 20 gånger exponeringen hos människa vid den högsta rekommenderade dosen [MRHD] på 30 mg/dag peroralt).

I en studie av embryonal/fetal utveckling sågs inga negativa effekter på utvecklingen efter oral administrering av kabotegravir till dräktiga kaniner upp till en maternellt toxisk dos på 2 000 mg/kg/dag (0,66 gånger exponeringen hos människa vid oral MRHD) eller till dräktiga råttor vid doser upp till 1 000 mg/kg/dag (> 30 gånger exponeringen hos människa vid oral MRHD). Hos råtta observerades förändringar i fostertillväxt (minskad kroppsvikt) vid orala doser på 1 000 mg/kg/dag. Studier på dräktiga råttor visade att kabotegravir passerar placenta och kan påvisas i fetal vävnad.

I pre- och postnatale (PPN) studier på råtta inducerade kabotegravir reproducerbart fördröjd nedkomst, ökat antal dödfödselar och ökad neonatal mortalitet vid en oral dos på 1 000 mg/kg/dag (> 30 gånger exponeringen hos människa vid oral MRHD). Vid en lägre dos på 5 mg/kg/dag (cirka 10 gånger exponeringen hos människa vid oral MRHD) var kabotegravir inte associerat med fördröjd nedkomst eller neonatal mortalitet. I studier på kanin och råtta sågs ingen effekt på överlevnaden när fostren förlöstes med kejsarsnitt. Med tanke på exponeringsförhållandet är betydelsen för människa inte känd.

Allmäntoxicitet

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser kabotegravir har undersökts i toxicitetsstudier med upprepade orala doser till råtta (26 veckor) och apa (39 veckor). Inga läkemedelsrelaterade negativa effekter sågs hos råttor eller apor som fick kabotegravir peroralt i doser upp till 1 000 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag.

I en 14-dagars och 28-dagars toxicitetsstudie på apa observerades gastrointestinala effekter (minskad kroppsvikt, emes, lös/rinnande avföring och måttlig till svår dehydrering). Dessa effekter hade samband med lokal läkemedelsadministrering och inte med systemisk toxicitet.

I en 3-månaders studie på råtta där kabotegravir administrerades som månatlig subkutan (s.c.) injektion (upp till 100 mg/kg/dos); månatlig i.m. injektion (upp till 75 mg/kg/dos) eller veckovis s.c. injektion (100 mg/kg/dos) noterades inga biverkningar och inga nya målorganstoxiciteter (vid exponeringar > 49 gånger exponeringen hos människa vid MRHD på 400 mg i.m.).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Hypromellos (E464)

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnskyddande lock av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten. Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1760/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Injektionsvätska, depotsuspension

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

Filmdragerade tabletter

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan APRETUDE lanseras i en medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om utbildningsmaterialets innehåll och format samt kommunikationsmedia, distributionsmöjligheter och alla övriga aspekter av programmet.

Utbildningsmaterialet är ett tillägg till rutinåtgärderna för riskminimering och syftar till att minska riskerna för hiv-serokonversion, resistensutveckling och medicineringsfel, samt dålig följsamhet till behandlingen hos de personer som tar APRETUDE, genom att öka medvetenheten om dessa risker och ge vägledning och information till förskrivare och individer i riskzonen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla personer i riskzonen i de medlemsländer där APRETUDE ska marknadsföras, som förväntas förskriva och/eller använda APRETUDE, har tillgång till eller förses med ett informationspaket som omfattar följande delar:

- Vägledning för förskrivare
- Vägledning för personer i riskzonen
- Checklista för förskrivare
- Påminnelsekort för personer i riskzonen

De viktigaste punkterna för de ytterligare riskminimeringsåtgärderna när APRETUDE används som preexponeringsprofylax (PrEP) redovisas nedan.

Guiden för förskrivare ska innehålla följande:

- Information om användning av APRETUDE som preexponeringsprofylax ingående i en övergripande preventionsstrategi mot hiv-1-infektion som även innefattar andra skyddsåtgärder mot hiv-1 (t.ex. kännedom om hiv-1-status, regelbundna tester avseende andra sexuellt överförda infektioner, användning av kondom).
- Påminnelse om att APRETUDE endast ska användas för att minska risken att smittas av hiv-1 hos personer som bekräftats vara hiv-negativa.
- Hiv-1-negativitet ska bekräftas vid varje injektion så länge APRETUDE används som preexponeringsprofylax.
- Om patienten har kliniska symtom på akut virusinfektion och det finns misstanke om exponering för hiv-1 nyligen (< 1 månad) ska hiv-1-status kontrolleras på nytt.
- Information om risken för resistensutveckling mot APRETUDE om en person smittas av hiv-1 före eller under behandlingen med APRETUDE, eller efter utsättning av APRETUDE.
- Vikten av att inleda antiretroviral terapi (ART) om en individ smittats av hiv-1 och diagnos på hiv-1 misstänks eller bekräftas.
- APRETUDE utgör inte en fullständig ART-regim för behandling av hiv-1 och mutationer som lett till hiv-1-resistens har förekommit hos individer med oupptäckt hiv-1-infektion som enbart tagit Apretude.
- Alternativa former av icke-långverkande PrEP efter utsättning av APRETUDE-injektioner hos personer som fortfarande löper risk att smittas av hiv ska övervägas och sättas in inom 2 månader efter den sista APRETUDE-injektionen.

- Vikten av att vid regelbundna återbesök informera patienter i riskzonen om att de strikt måste följa doseringsschemat för APRETUDE/komma på besöken för att minska risken att smittas av hiv-1 och risken för eventuell resistensutveckling.

Checklistan för förskrivare ska innehålla påminnelser om undersökningar och rådgivning vid initiala besök och uppföljningsbesök och innefatta följande:

- Testning för att på nytt bekräfta hiv-1-negativitet vid varje injektionsbesök för att minimera risken för resistensutveckling mot APRETUDE.
- Om patienten har kliniska symtom på akut virusinfektion och det finns misstanke om exponering för hiv-1 nyligen (< 1 månad) ska hiv-1-status kontrolleras på nytt.
- Att sätta in antiretroviral terapi (ART) i de fall en person har smittats av hiv-1 och diagnos på hiv-1 misstänks eller bekräftas.
- Att diskutera och upprepa vikten av att strikt följa det rekommenderade doseringsschemat för APRETUDE/komma på besöken för att minska risken att smittas av hiv-1 och risken för eventuell resistensutveckling.
- Att sammanfatta och upprepa att APRETUDE som preexponeringsprofylax ingår i en övergripande preventionsstrategi mot hiv-1-infektion som även innefattar andra skyddsåtgärder mot hiv-1 (t.ex. kännedom om hiv-1-status, regelbundna tester avseende andra sexuellt överförda infektioner, användning av kondom).
- Att överväga alternativa former av icke-långverkande PrEP efter utsättning av APRETUDE-injektioner hos personer som fortfarande löper risk att smittas av hiv, som ska sättas in inom 2 månader efter den sista APRETUDE-injektionen.

Vägledningen för personer i riskzonen ska innehålla följande:

Viktig information som personer i riskzonen måste känna till innan och under behandling samt efter avslutad behandling med APRETUDE:

- Att APRETUDE som preexponeringsprofylax måste utgöra en del av en övergripande preventionsstrategi mot hiv-1-infektion som även innefattar andra skyddsåtgärder mot hiv-1 (t.ex. kännedom om hiv-1-status, regelbundna tester avseende andra sexuellt överförda infektioner, användning av kondom).
- Påminnelse om att APRETUDE endast ska användas för att minska risken att smittas av hiv-1 hos personer som bekräftats vara hiv-negativa.
- Hiv-1-negativitet ska bekräftas vid varje injektion så länge APRETUDE används som preexponeringsprofylax.
- Vikten av att informera läkaren vid misstänkt exponering för hiv-1 nyligen (1 månad).
- Enbart APRETUDE utgör inte en fullständig behandlingsregim mot hiv-1.
- Patienten måste strikt följa doseringsregimen/komma på besöken för att minska risken att smittas av hiv-1 och risken för potentiell resistensutveckling.
- Alternativa former av icke-långverkande PrEP ska övervägas efter utsättning av APRETUDE om patienten fortfarande löper risk att smittas av hiv.

Påminnelsekortet för personer i riskzonen ska innehålla följande:

- Datum för nästa besök för APRETUDE-injektion.
- Påminnelse om att patienten strikt måste följa doseringsregimen/komma på besöken för att minska risken att smittas av hiv-1 och risken för potentiell resistensutveckling.
- Påminnelse om att APRETUDE som preexponeringsprofylax är en del av en övergripande preventionsstrategi mot hiv-1-infektion som även innefattar andra skyddsåtgärder mot hiv-1 (t.ex. kännedom om hiv-1-status, regelbundna tester avseende andra sexuellt överförda infektioner, användning av kondom).

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – 600 MG FÖR INJEKTION****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Apretude 600 mg injektionsvätska, depotsuspension
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 600 mg kabotegravir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även mannitol, polysorbat 20, makrogol och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension

Innehåll: 1 injektionsflaska

Innehåll: 25 injektionsflaskor

3 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA – 600 MG FÖR INJEKTION

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Apretude 600 mg injektionsvätska, depotsuspension
kabotegravir
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – TABLETTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apretude 30 mg filmdragerade tabletter
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg kabotegravir (som natrium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1760/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

apretude

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT TILL TABLETTBURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apretude 30 mg filmdragerade tabletter
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg kabotegravir (som natrium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ViiV Healthcare BV

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/23/1760/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Apretude 600 mg injektionsvätska, depotsuspension kabotegravir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Apretude är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Apretude
3. Hur du får Apretude
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Apretude ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Apretude är och vad det används för

Apretude innehåller den aktiva substansen kabotegravir. Kabotegravir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas integrashämmare (INI).

Apretude används för att förebygga hiv-1-infektion hos vuxna och ungdomar som väger minst 35 kg och som löper ökad risk att få en infektion. Detta kallas för **pre-exponerings-profylax (PrEP)** (se avsnitt 2). Behandlingen ska användas i kombination med åtgärder för säkert sex, t.ex. kondom.

2. Vad du behöver veta innan du får Apretude

Du ska inte få Apretude-injektioner

- om du någonsin har utvecklat ett allvarligt hudutslag, fjällande hud, blåsbildning och/eller sår i munnen
- om du är **allergisk (överkänslig)** mot kabotegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är **hiv-positiv** eller inte vet om du är hiv-positiv. Apretude kan bara bidra till att minska infektionsrisken innan du är smittad av hiv. **Du måste bli testad** för att se att du är hiv-negativ innan du kan få Apretude
- om du **tar något av följande läkemedel:**
 - *karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (läkemedel för behandling av epilepsi och förebyggande av krampanfall)
 - *rifampicin* eller *rifapentin* (läkemedel mot vissa bakterieinfektioner, till exempel tuberkulos).

Dessa läkemedel gör Apretude mindre effektivt genom att minska mängden Apretude i blodet.

➔ Om du tror att något av detta gäller dig, eller om du är osäker, ska du **tala om det för din läkare.**

Varningar och försiktighet

Enbart Apretude kanske inte förhindrar infektion.

Hiv-infektion sprids genom sexuell kontakt med en person som är hiv-positiv eller genom överföring av smittat blod. Apretude minskar visserligen risken att smittas men du kan fortfarande få hiv när du behandlas med detta läkemedel.

Andra åtgärder måste också vidtas för att ytterligare minska risken att få hiv:

- **Testa dig** för andra sexuellt överförbara infektioner när din läkare säger åt dig att göra det. Om du har andra sådana infektioner kan du lättare smittas av hiv.
- **Använd kondom** när du har oralt eller penetrerande sex.
- Dela inte nålar eller annan injektionsutrustning och läkemedel med andra, och återanvänd dem inte.
- Dela inte personlig utrustning som kan ha förorenats med blod eller andra kroppsvätskor med andra (t.ex. rakblad eller tandborstar).

Tala med din läkare om vilka fler försiktighetsåtgärder som kan finnas för att ytterligare minska risken att få hiv.

Minska risken att få hiv:

Om du smittas med hiv finns det en risk att sjukdomen blir resistent (motståndskraftig) mot detta läkemedel. Det innebär att läkemedlet inte kan förhindra hiv-infektion. För att minska risken att detta händer och för att förebygga hiv-infektion är det viktigt att du:

- **kommer på alla planerade besök** och får din Apretude-injektion. Tala med din läkare om du funderar på att sluta med injektionerna eftersom det kan öka risken att du får hiv-infektion. Om du slutar med behandlingen eller om du får din Apretude-injektion för sent måste du ta andra läkemedel eller vidta andra säkerhetsåtgärder för att minska risken att få hiv och risken att viruset blir resistent.
- **testar dig för hiv** när din läkare säger åt dig att göra det. Så länge du får Apretude måste du testas med jämna mellanrum för att kontrollera att du fortfarande är hiv-1-negativ.
- **omedelbart talar om för din läkare** om du tror att du har smittats med hiv (det kan kännas som om du har fått influensa). Din läkare kanske vill göra fler tester för att kontrollera att du fortfarande är hiv-negativ.

Apretude för injektion är ett långverkande läkemedel

Om du slutar med dina Apretude-injektioner kommer kabotegravir att finnas kvar i din kropp i upp till ett år eller mer efter den sista injektionen, **men koncentrationen är för låg för att skydda dig mot att smittas.**

Det är viktigt att du kommer på alla inbokade besök och får din Apretude-injektion. Tala med din läkare om du funderar på att avbryta behandlingen.

När du har slutat få Apretude-injektioner kan du behöva ta andra läkemedel för att minska risken för hiv, eller använda andra säkerhetsåtgärder för säkert sex.

Leverproblem

Tala om för din läkare om du har leverproblem. Du kan behöva övervakas mera noga. (Se även ”Mindre vanliga biverkningar” i avsnitt 4).

Ungdomar

Läkaren kommer att tala med dig om din psykiska hälsa innan och under tiden du behandlas med Apretude. Tala om för läkaren om du har några psykiska problem. Du kan behöva övervakas mer noga (se även avsnitt 4).

Svår hudreaktion

De allvarliga hudreaktionerna Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med Apretude. Sluta att använda Apretude och sök omedelbart vård om du märker något av symtomen på dessa allvarliga hudreaktioner.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel ("Eventuella biverkningar").

Allergisk reaktion

Apretude innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad *överkänslighetsreaktion*. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Apretude.

➔ **Läs informationen** i "Eventuella biverkningar" i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn eller ungdomar som väger under 35 kg. Det har inte studerats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Apretude

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Apretude verkar, eller öka risken för biverkningar. Apretude kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

Apretude får inte ges tillsammans med vissa andra läkemedel som kan påverka hur väl läkemedlet fungerar (se "Du ska inte få Apretude-injektioner" i avsnitt 2). Dessa är:

- *karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (läkemedel för behandling av epilepsi och förebyggande av krampanfall)
- *rifampicin* eller *rifapentin* (läkemedel mot vissa bakterieinfektioner, till exempel tuberkulos).

Tala om för din läkare om du tar:

- **rifabutin** (för behandling av vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos). Du kan behöva få Apretude-injektioner oftare.

➔ **Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar detta läkemedel. Din läkare kanske beslutar att du behöver gå på fler kontroller.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Graviditet

Apretude rekommenderas inte under graviditet. Effekten av Apretude på en graviditet är inte känd. Tala om för din läkare om du skulle kunna bli gravid, om du planerar att skaffa barn eller om du blir gravid. Sluta inte komma på besöken där du får dina Apretude-injektioner utan att först tala med din läkare. Din läkare kommer att bedöma nyttan för dig och risken för barnet med att börja/fortsätta med Apretude.

Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i Apretude kan passera över i bröstmjölk. Kabotegravir kan emellertid passera över i bröstmjölk i upp till 12 månader efter den sista Apretude-injektionen. Om du

ammor, eller funderar på att börja amma, tala först med din läkare. Din läkare kommer att bedöma nyttan och riskerna med amningen för dig och för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Apretude kan göra dig yr och ge andra biverkningar som försämrar din uppmärksamhet.

➔ **Kör inte fordon och använd inte maskiner** om du inte är säker på att läkemedlet inte har någon sådan påverkan på dig.

3. Hur du får Apretude

Detta läkemedel ges som injektion om 600 mg. Läkare eller sjuksköterska ger dig Apretude i muskeln i ena skinkan.

Du måste ha ett negativt hiv-test innan du får Apretude.

Den första och andra dosen Apretude ges med en månads mellanrum. Efter den andra dosen får du en injektion Apretude varannan månad.

Innan du börjar med Apretude-injektioner kan det hända att du och din läkare beslutar att du först ska ta kabotegravir som tabletter (en så kallad *oral inledande behandling*). Den ger dig och din läkare möjlighet att bedöma om det är lämpligt att gå vidare med injektioner.

Om du ska börja med tabletter:

- tar du en Apretude-tablett om 30 mg en gång om dagen i cirka en månad.
- får du den första injektionen samma dag som du tar den sista tabletter, eller som senast 3 dagar efteråt.
- får du därefter en injektion varannan månad.

Injektionsschema för behandling varannan månad

När	Vilket läkemedel
Första och andra injektionen, med en månads mellanrum	Apretude 600 mg
Tredje injektionen och därefter varannan månad	Apretude 600 mg

Om du har fått för stor mängd av Apretude för injektion

En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig detta läkemedel så det är inte troligt att du får för mycket. Om du är orolig ska du tala om det för din läkare eller sjuksköterskan så får du den behandling du behöver.

Om du missar en Apretude-injektion

Kontakta omedelbart din läkare för att boka en ny tid. För att minska risken att få hiv är det viktigt att du kommer till de planerade läkarbesöken och får dina injektioner (se avsnitt 2). Tala med din läkare om du funderar över att sluta med Apretude.

Tala med din läkare om du tror att du inte kommer att kunna få din Apretude-injektion vid den vanliga tiden. Din läkare kan rekommendera att du i stället tar kabotegravir-tabletter tills du kan få en Apretude injektion igen.

Sluta inte med Apretude-injektioner utan att ha rådgjort med din läkare

Fortsätt att få Apretude-injektioner så länge som din läkare rekommenderar det. Sluta inte om inte din läkare säger åt dig att göra det. Om du slutar och fortfarande riskerar att få hiv måste din läkare sätta in ett annat läkemedel (PrEP) inom 2 månader efter den sista Apretude-injektionen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att använda Apretude och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom:

- röda, flata, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys). Dessa allvarliga hudreaktioner är mycket sällsynta (kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000 personer**).

Allergiska reaktioner

Apretude innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion.

Om du får något av följande symtom:

- hudutslag
- feber
- trötthet/utmattning
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), som gör det svårt att andas
- muskel- eller ledvärk.

➔ **Sök omedelbart läkare.** Din läkare kan besluta att ta prover för att kontrollera levern, njurarna eller blodet och kanske säger att du ska sluta ta Apretude.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- diarré
- reaktioner vid injektionsstället
 - mycket vanliga: smärta (som i sällsynta fall kan inkludera tillfälliga gångsvårigheter) och obehag, en förhårdnad eller knöl
 - vanliga: rodnad, klåda, svullnad, värmeökning, domning eller blåmärke, (som kan inkludera missfärgning eller blodansamling under huden)
 - mindre vanliga: abscess (varansamling)
- feber
- påverkad leverfunktion (förhöjda transaminaser), vilket kan påvisas i blodprover.

Vanliga biverkningar(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- depression
- ångest
- onormala drömmar
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- yrsel
- illamående
- kräkningar

- magsmärtor (*buksmärtor*)
- gaser i magen (*flatulens*)
- hudutslag
- muskelvärk (*myalgi*)
- trötthet/utmattning
- allmän sjukdomskänsla.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

- självmordsförsök
- självmordstankar (särskilt hos personer som tidigare haft depression eller besvär med psykisk ohälsa)
- allergisk reaktion (*överkänslighet*)
- nässelutslag (*urtikaria*)
- svullnad, ibland av ansikte eller mun (*angioödem*), som kan orsaka andningssvårigheter
- dåsighet (*somnolens*)
- viktökning
- yrsel under eller efter en injektion; detta kan leda till svimning
- leverskada (hepatotoxicitet). Tecken kan vara gulfärgning av huden och ögonvitorna, minskad aptit, klåda, ömmande mage, ljus avföring eller ovanligt mörk urin
- förhöjt bilirubin i blodet, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan påvisas i blodprover.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Apretude ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkaren eller sjuksköterskan ansvarar för korrekt förvaring av detta läkemedel

Får ej frysas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är kabotegravir.

En 3 ml-injektionsflaska innehåller 600 mg kabotegravir.

Övriga innehållsämnen är:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Makrogol (E1521)

Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kabotegravir är en vit till ljusrosa suspension i injektionsflaska av brunt typ-1-glas, med brombutylpropp och aluminiumförsegling med snäpplock av plast.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Apretude

600 mg

Injektionsvätska,
depotsuspension

Kabotegravir

För intramuskulärt bruk

Bruksanvisning



Översikt

Vid varje besök måste en injektion ges: kabotegravir 3 ml (600 mg).

Kabotegravir är en suspension som inte behöver spädas eller beredas ytterligare.

Kabotegravir är endast avsett för intramuskulärt bruk. Injektionen måste ges i glutealmuskeln.

Anm: Ventrogluteal injektion rekommenderas.



Förvaringsanvisningar

• Förvaringsanvisningar finns på förpackningen.



Får ej frysas.

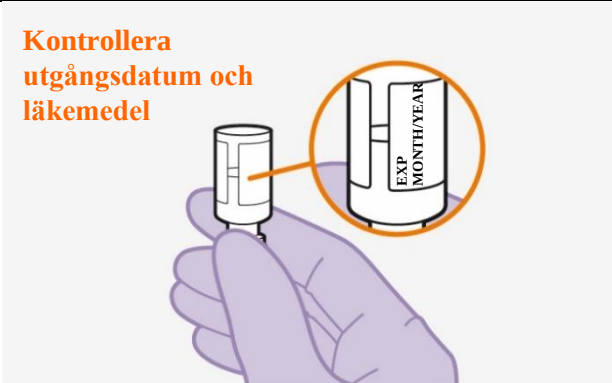
Förberedelse av injektionen

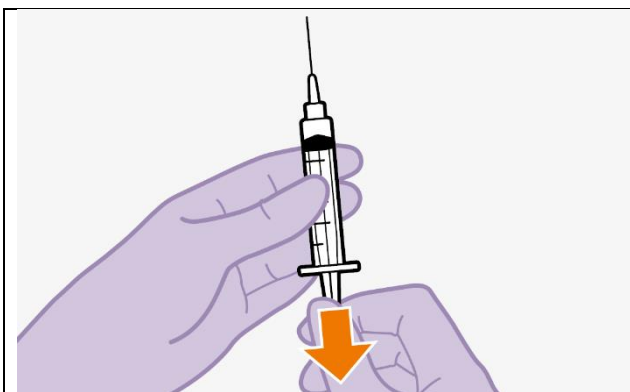
- 1 luerlockspruta (5 ml)
- 1 aspirationsnål (luerlock) eller aspirationsenhet (för att dra upp suspension)

Administrering av injektionen

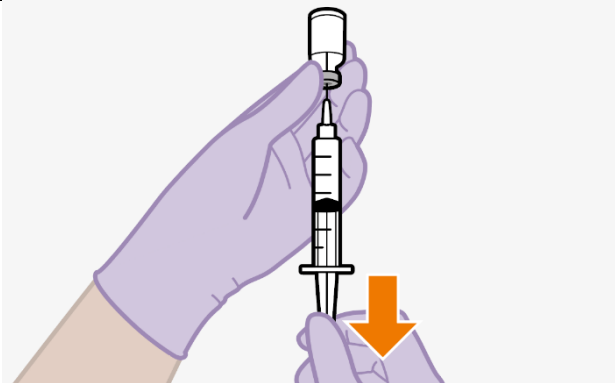
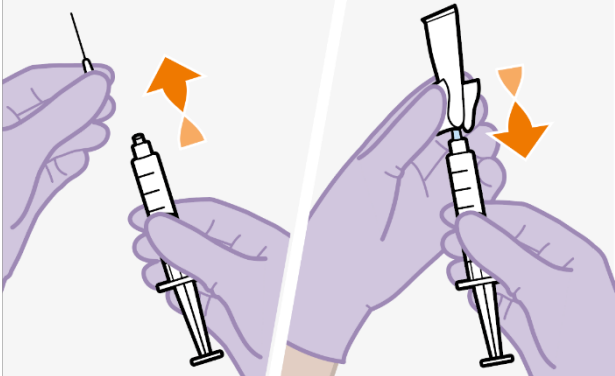
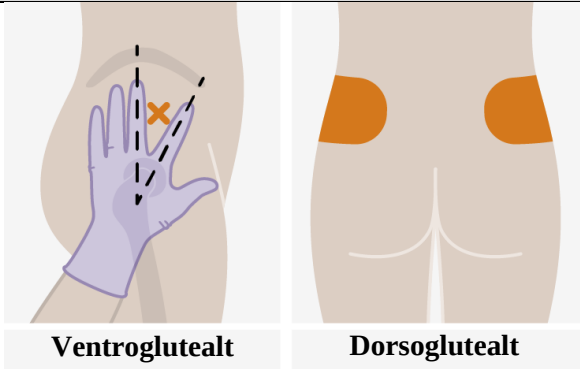
- 1 ytterligare luerlocknål (använd säkerhetskanyl om sådan finns), storlek 23 gauge, 38 mm (1,5 tum)

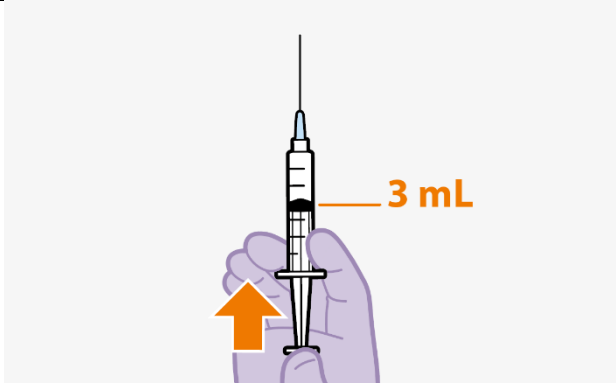
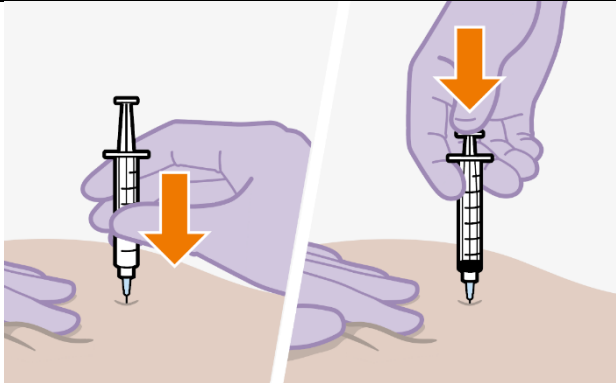
Ta hänsyn till patientens kroppsbyggnad och använd ditt medicinska omdöme för att välja lämplig längd på nålen.

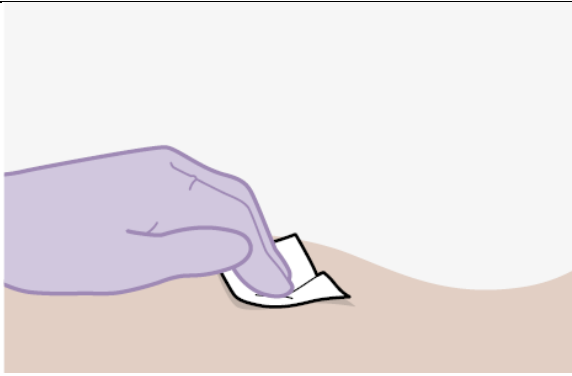
Du behöver också	
• Icke-sterila handskar • 2 sprittorkar • 1 kompress • En lämplig kanylburk	
Förberedelser	
1. Inspektera injektionsflaskan	
Kontrollera utgångsdatum och läkemedel 	• Kontrollera utgångsdatum. Använd inte produkten om utgångsdatum har passerats. • Inspektera injektionsflaskan. Använd inte produkten om du ser främmande partiklar. Anm.: Injektionsflaskan som innehåller kabotegravir är brunfärgad.
2. Skaka kraftigt	
10 sek. 	• Håll injektionsflaskan i ett stadigt grepp och skaka kraftigt i 10 sekunder som bilden visar. • Vänd injektionsflaskan upp och ned och kontrollera att innehållet har lösts upp. Suspensionen ska se homogen ut. Om den inte är homogen, skaka injektionsflaskan igen. • Att se små luftbubblor är normalt • Ta bort locket från injektionsflaskan. • Torka av gummiproppen med sprittork. Låt inte något vidröra gummiproppen efter att den har torkats av.
3. Gör i ordning sprutan och nålen	



- Fortsätt att förbereda injektionen enligt lokala riktlinjer.
- Exempel: sätt fast aspirationsnålen på sprutan.
- Det rekommenderas att du injicerar 1 ml luft i injektionsflaskan för att önskad volym ska kunna dras upp.

4. Dra långsamt upp dosen	
	Vänd sprutan och injektionsflaskan upp och ned och dra långsamt upp så mycket vätska i sprutan som möjligt. Vätskevolymen kan vara större än dosvolymen. Anm.: Kontrollera att suspensionen är homogen och vit till ljusrosa.
5. Sätt fast injektionsnålen	
	- Öppna nålförpackningen något så att nålens bas exponeras. - Håll sprutan upprätt och skruva fast den ordentligt på injektionsnålen. - Sätt fast injektionsnålen på sprutan. - Ta bort förpackningen från nålen.
Injektion	
6. Förbered injektionsstället	
 Ventroglutealt Dorsoglutealt	Injektionerna måste ges i glutealmuskeln. Välj något av följande områden för injektionen: - Ventroglutealt (rekommenderas) - Dorsoglutealt (övre yttre kvadranten) Anm.: Endast för gluteal intramuskulär användning. Får inte injiceras intravenöst.

7. Avlägsna överskottsvätska	
	• Dra av nålskyddet. • Håll sprutan med nålen pekande uppåt. Tryck in kolven till 3 ml-strecket för att avlägsna överflödigt vätska och eventuella luftbubblor. Anm.: Tvätta injektionsstället med en sprittork. Låt huden lufttorka innan du fortsätter.
8. Sträck ut huden	
	Använd z-tekniken för att minimera läckage av läkemedel från injektionsstället. • Förskjut huden över injektionsstället med cirka 2,5 cm. • Håll kvar huden i denna position under injektionen.
9. Injicera dosen	
	• Stick in hela nålen eller tillräckligt långt för att nå in i muskeln. • Fortsätt hålla huden sträckt – tryck långsamt in kolven hela vägen. • Kontrollera att sprutan är tom. • Dra ut nålen och släpp omedelbart greppet om huden.
10. Bedöm injektionsstället	



- Tryck mot injektionsstället med en kompress.
 - Sätt på ett litet förband om det blöder.
 - Kasta använda nålar, sprutor och injektionsflaskor enligt lokala bestämmelser.
- Massera **inte** området.

Frågor och svar

1. Om förpackningen har förvarats i kylskåp, går det att värma injektionsflaskan till rumstemperatur på ett snabbare sätt utan att det påverkar säkerheten?

Du bör vänta i minst 15 minuter innan du ger injektionen så att läkemedlet kan anta rumstemperatur.

Det bästa är att låta injektionsflaskan anta rumstemperatur på ett naturligt sätt. Du kan dock påskynda uppvärmningen genom att hålla injektionsflaskan i handen, men se till att den inte blir varmare än 30°C.

Använd inte någon annan uppvärmningsmetod.

2. Hur länge kan läkemedlet lämnas i sprutan?

Det är bäst att injicera (rumstempererat) läkemedel så snart som möjligt när det har dragits upp. Det kan dock lämnas i sprutan i högst 2 timmar innan det injiceras.

Om läkemedlet lämnas i sprutan i mer än 2 timmar måste den fyllda sprutan samt nålen kasseras.

3. Varför ska jag injicera luft i injektionsflaskan?

Det går lättare att dra upp dosen i sprutan om 1 ml luft injiceras i injektionsflaskan.

Utan luften kan lite vätska rinna tillbaka in i injektionsflaskan så att sprutan innehåller mindre än den dos som ska ges.

4. Varför rekommenderas ventrogluteal administrering?

Ventrogluteal injektion i m. gluteus medius rekommenderas eftersom det inte finns några större nerver eller blodkärl i närheten. Dorsogluteal injektion i m. gluteus maximus kan användas om den som ger injektionen föredrar det. Injektionen ska inte administreras på något annat ställe.

Bipacksedel: Information till patienten

Apretude 30 mg filmdragerade tabletter kabotegravir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Apretude är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Apretude
3. Hur du tar Apretude
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Apretude ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Apretude är och vad det används för

Apretude innehåller den aktiva substansen kabotegravir. Kabotegravir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas integrashämmare (INI).

Apretude används för att förebygga hiv-1-infektion hos vuxna och ungdomar som väger minst 35 kg och som löper ökad risk att få en infektion. Detta kallas för **pre-exponerings-profylax (PrEP)** (se avsnitt 2). De ska användas i kombination med åtgärder för säkert sex, t.ex. kondom.

Din läkare kanske säger att du ska ta Apretude som tabletter innan du får den första injektionen med Apretude (det kallas oral inledande behandling, se avsnitt 3).

Om du står på behandling med Apretude-injektioner men inte kan få din injektion kan det hända att din läkare rekommenderar att du tar Apretude-tabletter tills du kan få injektioner igen (se avsnitt 3).

2. Vad du behöver veta innan du tar Apretude

Använd inte Apretude

- om du någonsin har utvecklat ett allvarligt hudutslag, fjällande hud, blåsbildning och/eller sår i munnen.
- om du är **allergisk (överkänslig)** mot kabotegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är **hiv-positiv** eller inte vet om du är hiv-positiv. Apretude kan bara bidra till att minska infektionsrisken innan du är smittad av hiv. **Du måste bli testad** för att se att du är hiv-negativ innan du kan få Apretude
- om du **tar något av följande läkemedel:**
 - *karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (läkemedel för behandling av epilepsi och förebyggande av krampanfall).

- *rifampicin* eller *rifapentin* (läkemedel mot vissa bakterieinfektioner, till exempel tuberkulos).

Dessa läkemedel gör Apretude mindre effektivt genom att minska mängden Apretude i blodet.

➔ Om du tror att något av detta gäller dig, eller om du är osäker, ska du **tala om det för din läkare**.

Varningar och försiktighet

Enbart Apretude förhindrar eventuellt inte hiv-infektion.

Hiv-infektion sprids genom sexuell kontakt med en person som är hiv-positiv eller genom överföring av smittad blod. Apretude minskar visserligen risken att smittas men du kan fortfarande få hiv när du behandlas med detta läkemedel.

Andra åtgärder måste också vidtas för att ytterligare minska risken att få hiv:

- **Testa dig** för andra sexuellt överförbara infektioner när din läkare säger åt dig att göra det. Om du har andra sådana infektioner kan du lättare smittas av hiv.
- **Använd kondom** när du har oralt eller penetrerande sex.
- Dela inte nålar eller annan injektionsutrustning och läkemedel med andra, och återanvänd dem inte.
- Dela inte personlig utrustning som kan ha förorenats med blod eller andra kroppsvätskor med andra (t.ex. rakblad eller tandborstar).

Tala med din läkare om vilka fler försiktighetsåtgärder som kan finnas för att ytterligare minska risken att få hiv.

Minska risken att få hiv:

Om du smittas med hiv finns det en risk att sjukdomen blir resistent (motståndskraftig) mot detta läkemedel. Det innebär att läkemedlet inte kan förhindra hiv-infektion. För att minska risken att detta händer och för att förebygga hiv-infektion är det viktigt att du:

- **tar Apretude-tabletterna varje dag** för att minska risken för hiv-infektion, inte bara när du tror att det finns en risk att du har smittats. Hoppa inte över någon tablett och sluta inte att ta dem. Om du missar dina tabletter ökar risken att få hiv.
- **testar dig för hiv** när din läkare säger åt dig att göra det. Så länge du tar Apretude måste du testas med jämna mellanrum för att kontrollera att du fortfarande är hiv-1-negativ.
- **omedelbart talar om för din läkare** om du tror att du har smittats med hiv (det kan kännas som om du har fått influensa). Din läkare kanske vill göra fler tester för att kontrollera att du fortfarande är hiv-negativ.

Leverproblem

Tala om för din läkare om du har leverproblem. Du kan behöva övervakas mera noga. (Se även "Mindre vanliga biverkningar" i avsnitt 4).

Ungdomar

Läkaren kommer att tala med dig om din psykiska hälsa innan och under tiden du behandlas med Apretude. Tala om för läkaren om du har några psykiska problem. Du kan behöva övervakas mer noga (se även avsnitt 4).

Svår hudreaktion

De allvarliga hudreaktionerna Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med Apretude. Sluta att använda Apretude och sök omedelbart vård om du märker något av symtomen på dessa allvarliga hudreaktioner.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel ("Eventuella biverkningar").

Allergisk reaktion

Apretude innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad *överkänslighetsreaktion*. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Apretude.

➔ **Läs informationen** i ”Eventuella biverkningar” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn eller ungdomar under 12 år eller som väger under 35 kg. Det har inte studerats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Apretude

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Apretude verkar eller öka risken för biverkningar. Apretude kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

Apretude får inte användas tillsammans med vissa andra läkemedel som kan påverka hur väl läkemedlet fungerar (se ”Använd inte Apretude” i avsnitt 2). Dessa är:

- *karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (läkemedel för behandling av epilepsi och förebyggande av krampanfall)
- *rifampicin* eller *rifapentin* (läkemedel mot vissa bakterieinfektioner, till exempel tuberkulos).

Tala om för din läkare om du tar:

- **läkemedel mot matsmältningsbesvär och halsbränna, så kallade antacida.** Antacida kan göra så att kroppen inte tar upp läkemedlet i Apretude-tabletterna. **Ta inte sådana läkemedel** under 2 timmar närmast före Apretude-tabletten och 4 timmar närmast efter att du har tagit tabletten.

➔ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar detta läkemedel. Din läkare kanske beslutar att du behöver gå på fler kontroller.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Graviditet

Apretude rekommenderas inte under graviditet. Effekten av Apretude på en graviditet är inte känd. Tala med din läkare om du skulle kunna bli gravid, om du planerar att skaffa barn eller om du blir gravid. Din läkare kommer att bedöma nyttan för dig och risken för barnet med att börja/fortsätta med Apretude.

Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i Apretude kan passera över i bröstmjölk.

Om du ammar, eller funderar på att börja amma, tala först med din läkare. Din läkare kommer att bedöma nyttan och riskerna med amningen för dig och för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Apretude kan göra dig yr och ge andra biverkningar som försämrar din uppmärksamhet.

➔ **Kör inte fordon och använd inte maskiner** om du inte är säker på att läkemedlet inte har någon sådan påverkan på dig.

Apretude innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Apretude innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Apretude

Ta alltid detta läkemedel enligt din läkares anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du måste ha ett negativt hiv-test innan du tar Apretude.

Innan du börjar med Apretude-injektioner kan det hända att du och din läkare beslutar att du först ska ta kabotegravir som tabletter under en oral inledande behandling. Den ger din läkare möjlighet att bedöma om det är lämpligt att gå vidare med injektioner.

Om du ska börja med tabletter som oral inledande behandling:

- tar du en Apretude-tablett om 30 mg en gång om dagen i cirka en månad.
- **När du har tagit tabletter i månad** får du den första injektionen samma dag som du tar den sista tabletter, eller allra senast 3 dagar efteråt.
- Därefter får du därefter en injektion varannan månad.

Schema för oral inledning

När	Vilket läkemedel
Under månad 1	30 mg Apretude-tablett en gång dagligen
Månad 2 och månad 3	600 mg Apretude som injektion, en gång i månaden
Månad 5 och framåt	600 mg Apretude som injektion varannan månad

Om du någon gång inte kan få din Apretude-injektion kan din läkare rekommendera att du tar Apretude som tabletter i stället tills du kan få en injektion igen.

Så här tar du tabletterna

Apretude-tabletterna ska sväljas med lite vatten. De kan tas med eller utan mat.

Du ska inte ta antacida (läkemedel mot matsmältningsbesvär och halsbränna) under 2 timmar närmast före Apretude-tabletten och 4 timmar närmast efter att du har tagit tabletten. Antacida kan göra att Apretude inte tas upp av kroppen och därför blir mindre effektivt.

Om du har tagit för stor mängd av Apretude

Om du har tagit för många Apretude-tabletter ska du **kontakta läkare eller apotekspersonal för att få råd** och du kommer att behandlas efter behov. Visa dem burken med Apretude-tabletter om det är möjligt.

Om du glömt att ta Apretude

Om det inte har gått mer än 12 timmar sedan du skulle ha tagit Apretude ska du ta den missade tabletten så snart som möjligt. Om det har gått mer än 12 timmar ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos som vanligt. **Ta inte dubbel dos** för att kompensera för en glömd tablett.

Om du kräks mindre än 4 timmar efter att du tagit Apretude ska du ta en ny tablett. Om det har gått mer än 4 timmar efter att du tagit Apretude ska du inte ta någon ny tablett utan bara ta nästa tablett enligt det vanliga schemat.

Sluta inte ta Apretude utan att först tala med din läkare

Ta dina Apretude-tabletter så länge som din läkare rekommenderar. Sluta inte om inte din läkare säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att använda Apretude och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom:

- röda, flata, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys). Dessa allvarliga hudreaktioner är mycket sällsynta (kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000 personer**).

Allergiska reaktioner

Apretude innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion.

Om du får något av följande symtom:

- hudutslag
- feber
- trötthet/utmattning
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), som gör det svårt att andas
- muskel- eller ledvärk.

➔ **Sök omedelbart läkare.** Din läkare kan besluta att ta prover för att kontrollera levern, njurarna eller blodet och kanske säger att du ska sluta ta Apretude.

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- diarré
- feber
- avvikande leverfunktion (förhöjda transaminaser), vilket kan påvisas i blodprover.

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- depression
- ångest
- onormala drömmar
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- yrsel
- illamående
- kräkningar
- magsmärtor (*buksmärtor*)
- gaser i magen (*flatulens*)
- hudutslag
- muskelvärk (*myalgi*)
- trötthet/utmattning
- allmän sjukdomskänsla.

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- självmordsförsök och självmordstankar (särskilt hos personer som tidigare haft depression eller besvär med psykisk ohälsa)
- allergisk reaktion (*överkänslighet*)
- nässelutslag (*urtikaria*)
- svullnad, ibland av ansikte eller mun (*angioödem*), som kan orsaka andningssvårigheter
- dåsighet (*somnolens*)
- viktökning
- leverskada (tecken kan vara gulfärgning av huden och ögonvitorna, minskad aptit, klåda, ömmande mage, ljus avföring eller ovanligt mörk urin)
- förhöjt bilirubin i blodet, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan påvisas i blodprover.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, **tala med läkare eller sjuksköterska**. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Apretude ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är kabotegravir. En tablett innehåller 30 mg kabotegravir.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos (E464)
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Apretude filmdragerade tabletter är vita, ovala filmdragerade tabletter, präglade med ”SV CTV” på ena sidan.

De filmdragerade tabletterna är förpackade i burkar försluta med barnskyddande lock.

Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>