

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apretude 600 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir in 3 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension
Weiße bis hellrosafarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Apretude ist in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) indiziert, um das Risiko einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen mit hohem Risiko und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg zu verringern (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Apretude sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung mit der HIV-PrEP verfügt.

Jede Injektion sollte von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Die Personen müssen vor Therapiebeginn mit Cabotegravir und bei jeder nachfolgenden Cabotegravir-Injektion getestet werden (siehe Abschnitt 4.3). Ein kombinierter Antigen-Antikörper-Test und ein HIV-RNA-basierter Test sollten beide negativ sein. Verordnern wird empfohlen beide Tests durchzuführen, auch wenn das Ergebnis des HIV-RNA-basierten Tests erst nach der Cabotegravir-Injektion zur Verfügung stehen wird. Falls eine kombinierte Teststrategie, die beide Tests umfasst, nicht zur Verfügung steht, sollten die Tests gemäß den nationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Vor Therapiebeginn mit Apretude sollten die Personen sorgfältig ausgewählt werden, damit sie dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionstermine beraten werden, um das Risiko für eine HIV-1-Infektion zu verringern.

Der Arzt und die jeweilige Person können entscheiden, entweder Cabotegravir-Tabletten in einer oralen Einleitungsphase vor Beginn der Apretude-Injektion anzuwenden, um die Verträglichkeit zu beurteilen oder die Therapie direkt mit den Apretude-Injektionen zu beginnen (für Dosierungsempfehlungen siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Dosierung

Orale Einleitungsphase („oral lead-in“)

Für Informationen zur oralen Einleitungsphase siehe Fachinformation der Apretude 30 mg Filmtabletten zum Einnehmen.

Injektion

Initiierungsinjektionen

Die empfohlene Initialdosis ist eine einzelne intramuskuläre Injektion von 600 mg. Bei Beginn mit einer oralen Einleitungsphase sollte die erste Injektion am letzten Tag der oralen Einleitungsphase oder innerhalb von drei Tagen danach geplant werden.

Einen Monat später wird eine weitere intramuskuläre 600 mg-Injektion angewendet. Die Personen können die zweite Initiierungsinjektion von 600 mg bis zu 7 Tage vor oder nach dem geplanten Zieldatum für die zweite Initiierungsinjektion erhalten.

Erhaltungsphase – Folgeinjektionen im Abstand von 2 Monaten

Nach der zweiten Initiierungsinjektion beträgt die empfohlene Injektionsdosis in der Erhaltungsphase für Erwachsene 600 mg als einzelne intramuskuläre Injektion alle 2 Monate. Die Personen können Injektionen während der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum für die geplante Injektion erhalten.

Tabelle 1: Empfohlenes intramuskuläres Dosierungsschema

	Initiierungsphase (im Abstand von einem Monat)	Erhaltungsphase (im Abstand von zwei Monaten)
Arzneimittel	Direkter Beginn mit der Injektion: Monat 1 und 2 <u>oder</u> Nach der oralen Einleitungsphase: Monat 2 und 3	Zwei Monate nach der letzten Injektion der Initiierungsphase und anschließend alle zwei Monate
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Versäumte Injektionen

Personen, die einen geplanten Injektionstermin versäumen, sollten neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Fortführung der PrEP weiterhin angemessen ist.

Wenn eine Verschiebung einer geplanten Injektion um mehr als 7 Tage nicht vermieden werden kann, wird es als eine versäumte Dosis betrachtet. Daher können für einen Zeitraum von bis zu zwei Monaten 30 mg-Cabotegravir-Tabletten einmal täglich eingenommen werden, um einen geplanten Injektionstermin zu überbrücken. Die erste orale Therapiedosis sollte ungefähr zwei Monate (+/- 7 Tage) nach der letzten Injektion von Cabotegravir eingenommen werden. Bei einer oralen PrEP mit einer Dauer von mehr als zwei Monaten wird eine alternative PrEP-Therapie empfohlen.

Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung oder innerhalb von 3 Tagen danach erfolgen, so wie in Tabelle 2 empfohlen.

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler PrEP zur Überbrückung einer Injektion

Versäumte Injektionen	
Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung
Bei versäumter zweiter Injektion und Zeit seit der ersten Injektion:	
≤ 2 Monate	Wenden Sie so schnell wie möglich eine 600 mg-Injektion an und nehmen Sie das zweimonatliche Injektionsschema wieder auf.
> 2 Monate	Starten Sie wieder mit einer 600 mg Initiierungsinjektion, gefolgt von einer zweiten 600 mg Initiierungsinjektion einen Monat später. Führen Sie anschließend das zweimonatliche Injektionsschema fort.
Bei versäumter dritter oder nachfolgender Injektion und Zeit seit der vorherigen Injektion:	
≤ 3 Monate	Wenden Sie so schnell wie möglich eine 600 mg-Injektion an und nehmen Sie das zweimonatliche Injektionsschema wieder auf.
> 3 Monate	Starten Sie wieder mit einer 600 mg Initiierungsinjektion, gefolgt von einer zweiten 600 mg Initiierungsinjektion einen Monat später. Führen Sie anschließend das zweimonatliche Injektionsschema fort.

Besondere Personengruppen

Ältere Menschen

Für ältere Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei Personen ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Personen mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Personen mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score C [siehe Abschnitt 5.2]) untersucht.

Wenn Cabotegravir bei Personen mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Personen mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ und nicht unter Dialyse [siehe Abschnitt 5.2]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Personen mit terminaler Nierenerkrankung oder an Personen, die eine Nierenersatztherapie erhalten, untersucht. Da Cabotegravir zu mehr als 99 % an Proteine bindet, wird nicht erwartet, dass die Exposition von Cabotegravir durch Dialyse verändert wird. Cabotegravir sollte bei Personen, die eine Nierenersatztherapie erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabotegravir bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung. Die Injektionen müssen in die ventrogluteale (empfohlen, weil sich keine großen Nerven oder Blutgefäße an dieser Stelle befinden) oder dorsogluteale Regionen gegeben werden.

Es sollte darauf geachtet werden, dass eine versehentliche Injektion in ein Blutgefäß vermieden wird.

Sobald die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte die Injektion so schnell wie möglich angewendet werden, kann aber bis zu zwei Stunden in der Spritze verbleiben. Wenn das Arzneimittel länger als zwei Stunden in der Spritze verbleibt, müssen die aufgezogene Spritze und die Nadel verworfen werden.

Bei der Anwendung der Apretude-Injektion sollte das medizinische Fachpersonal den *Body-Mass-Index* (BMI) der Personen berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die Nadellänge ausreicht, um den Gluteus-Muskel zu erreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Personen mit einem unbekanntem oder positiven HIV-1-Status (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion

Apretude ist bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam (siehe Abschnitt 5.1). Cabotegravir-Konzentrationen, die mit einer signifikanten antiviralen Aktivität ($> 4x$ Protein-korrigierte inhibitorische Konzentration, PA-IC90; siehe Abschnitt 5.2) assoziiert sind, werden innerhalb von Stunden nach der Initiierung der oralen Einleitungsphase und innerhalb von 7 Tagen nach Erhalt der ersten Injektion (ohne orale Einleitungsphase) erreicht und aufrechterhalten. Der genaue Zeitraum nach Beginn der Anwendung von Apretude zur HIV-1-PrEP bis zum Eintreten eines maximalen Schutzes vor einer HIV-1-Infektion ist unbekannt.

Apretude sollte zur PrEP nur als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion im Rahmen weiterer HIV-1-Präventionsmaßnahmen angewendet werden (z. B. Kenntnis des HIV-1-Status, regelmäßige Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen, Verwendung von Kondomen).

Apretude sollte nur zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Infektion bei nachweislich HIV-negativen Personen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Der HIV-negative Befund sollte bei jeder nachfolgenden Apretude-Injektion erneut bestätigt werden. Ein kombinierter Antigen-Antikörper-Test und ein HIV-RNA-basierter Test sollten beide negativ sein. Verordnern wird empfohlen beide Tests durchzuführen, auch wenn das Ergebnis des HIV-RNA-basierten Tests erst nach der Cabotegravir-Injektion zur Verfügung stehen wird. Falls eine kombinierte Teststrategie, die beide Tests umfasst, nicht zur Verfügung steht, sollten die Tests während der Anwendung von Apretude gemäß den nationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird, sollte der HIV-1-Status erneut bestätigt werden.

Mögliches Risiko einer Resistenz

Es besteht ein potenzielles Risiko für die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Cabotegravir, wenn sich eine Person mit HIV-1 entweder vor bzw. während der Anwendung von Apretude oder nach Abbruch der Apretude-Behandlung infiziert (siehe langwirksame Depotwirkung der Apretude-Injektion). Um dieses Risiko zu minimieren, ist es unerlässlich, den HIV-negativen Befund bei jeder

nachfolgenden Apretude-Injektion zu bestätigen. Ein kombinierter Antigen-Antikörper-Test und ein HIV-RNA-basierter Test sollten beide negativ sein. Verordnern wird empfohlen beide Tests durchzuführen, auch wenn das Ergebnis des HIV-RNA-basierten Tests erst nach der Cabotegravir-Injektion zur Verfügung stehen wird. Falls eine kombinierte Teststrategie, die beide Tests umfasst, nicht zur Verfügung steht, sollten die Tests gemäß den nationalen Leitlinien durchgeführt werden. Personen, bei denen eine HIV-1-Infektion festgestellt wurde, sollten unverzüglich eine antiretrovirale Therapie (ART) beginnen.

Apretude allein stellt kein vollständiges Behandlungsregime für die HIV-1-Therapie dar. Bei einigen Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Apretude anwendeten, entwickelten sich HIV-1-Resistenzmutationen.

Bedeutung der Adhärenz

Personen sollten in regelmäßigen Abständen dazu beraten werden, das empfohlene Dosierungsschema für die orale Einleitungsphase und für die Injektionen strikt einzuhalten, um das Risiko einer HIV-1-Infektion und eine mögliche Resistenzentwicklung zu verringern.

Langwirksame Depotwirkung der Apretude-Injektion

Es können Restkonzentrationen von Cabotegravir für längere Zeiträume (bis zu 12 Monate oder länger) in der systemischen Zirkulation von Personen verbleiben. Aus diesem Grund sollte die Depotwirkung der Apretude-Injektion beim Absetzen des Arzneimittels berücksichtigt werden und alternative nicht-langwirksame Darreichungsformen einer PrEP angewendet werden, solange oder zu jedem Zeitpunkt ein HIV-Infektionsrisiko in den Monaten nach Absetzen von Apretude besteht (siehe Abschnitt 5.2).

Ärzte sollten den Nutzen und die Risiken einer Anwendung von Apretude mit Frauen im gebärfähigen Alter oder während einer Schwangerschaft besprechen (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Apretude und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsoedem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2 „Langwirksame Depotwirkung der Apretude-Injektion“ und 4.8).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Personen, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Cabotegravir erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen Einleitungsphase angewendet, um Personen mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren.

Eine klinische Überwachung und eine Kontrolle der Laborparameter wird empfohlen. Bei einer bestätigten Lebertoxizität sollte Apretude abgebrochen und die Personen sollten entsprechend der klinischen Indikation behandelt werden (siehe Abschnitt „Langwirksame Depotwirkung der Apretude-Injektion“).

Jugendliche

In Zusammenhang mit Cabotegravir wurde von Suizidgedanken und Suizidversuch berichtet, insbesondere bei Personen mit einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl klinische Studien bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen keine erhöhte Inzidenz für eine psychiatrische Erkrankung zeigten, sollten in Anbetracht der Vulnerabilität der jugendlichen Population, Jugendliche vor Verschreibung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Apretude beraten und entsprechend der klinischen Indikation behandelt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Apretude-Injektionen und Arzneimitteln, die die Exposition von Apretude verringern könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

Cabotegravir wird primär durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A9 metabolisiert. Arzneimittel, die starke UGT1A1- oder UGT1A9-Induktoren sind, vermindern voraussichtlich die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir, was zu einer fehlenden Wirksamkeit führt (siehe Abschnitt 4.3 und nachstehende Tabelle 3). Bei schlechten Metabolisierern von UGT1A1, die eine maximale klinische UGT1A1-Hemmung aufweisen, stiegen die mittlere AUC, C_{max} und C_{tau} von oralem Cabotegravir um das bis zu 1,5-Fache an. In Anwesenheit von UGT1A1-Inhibitoren werden keine Dosierungsanpassungen für Apretude empfohlen.

Cabotegravir ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), es wird allerdings bei der gleichzeitigen Anwendung mit entweder P-gp- oder BCRP-Inhibitoren aufgrund der hohen Permeabilität von Cabotegravir keine Resorptionsveränderung erwartet.

Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

In vivo hatte Cabotegravir keine Wirkung auf das Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Substrat Midazolam. *In vitro* induzierte Cabotegravir nicht CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

In vitro hemmte Cabotegravir organische Anionentransporter (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) und OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Daher ist bei der Co-Dosierung mit OAT1/3-Substratarzneimitteln mit engem therapeutischem Index (z. B. Methotrexat) Vorsicht geboten.

Auf der Grundlage des *in-vitro*- und klinischen Arzneimittelinteraktionsprofils wird nicht erwartet, dass Cabotegravir die Konzentrationen anderer antiretroviraler Arzneimittel, einschließlich Protease-Inhibitoren, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren, Entry-Inhibitoren und Ibalizumab, verändert.

Es wurden keine Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Cabotegravir-Injektion durchgeführt. Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 3 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „ C_{max} “ maximale beobachtete Konzentration und „ C_t “ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Tabelle 3: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<i>HIV-1 Antivirale Arzneimittel</i>		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Apretude zu Beginn der Injektionen nach der Anwendung von Etravirin ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant oder umgekehrt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Apretude und Rilpivirin ist keine Dosisanpassung notwendig.
<i>Antiepileptika</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Antimykobakterielle Arzneimittel</i>		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Apretude und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Apretude mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Wenn die Rifabutin-Behandlung vor oder gleichzeitig mit der ersten Cabotegravir-Initiierungsinjektion begonnen wird, beträgt das empfohlene Cabotegravir-Dosierungsschema während einer Rifabutin-Behandlung eine 600 mg-Injektion, gefolgt von einer zweiten 600 mg-Initiierungsinjektion zwei Wochen später und danach monatlich. Wenn die Rifabutin-Behandlung zum Zeitpunkt der zweiten Initiierungsinjektion oder später begonnen wird, beträgt das empfohlene Dosierungsschema während einer Rifabutin-Behandlung 600 mg monatlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		Nach Absetzen von Rifabutin beträgt das empfohlene Cabotegravir-Dosierungsschema 600 mg alle 2 Monate.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Apretude ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten hinsichtlich der langwirksamen Depotwirkung von Cabotegravir-Injektionen beraten werden. Bei einer geplanten Schwangerschaft sollten der Nutzen und die Risiken einer Initiierung/Weiterführung der PrEP mit Apretude mit der Patientin besprochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Anwendung von Cabotegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkungen von Cabotegravir auf die Schwangerschaft sind unbekannt.

Cabotegravir war bei der Untersuchung an trächtigen Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Höhere Expositionen als die therapeutische Dosis zeigten jedoch eine Reproduktionstoxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz in Bezug auf die Schwangerschaft beim Menschen ist unbekannt.

Die Apretude-Injektion wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Cabotegravir wurde nach einer Injektion 12 Monate oder länger in der systemischen Zirkulation nachgewiesen, deshalb sollte das potenzielle Risiko einer fötalen Exposition während der Schwangerschaft berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Auf der Grundlage tierexperimenteller Daten wird erwartet, dass Cabotegravir in die Muttermilch übergeht, obwohl dies am Menschen noch nicht bestätigt wurde. Cabotegravir kann 12 Monate oder länger nach der letzten Apretude-Injektion in der Muttermilch vorhanden sein.

Es wird empfohlen, dass Frauen nur stillen, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko für das Kind rechtfertigt.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Cabotegravir auf die menschliche Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Auswirkungen von Cabotegravir auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Personen sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Apretude-Injektion über Schwindel, Somnolenz und Erschöpfung berichtet wurde. Der klinische Zustand des Behandelten und das Nebenwirkungsprofil der Apretude-Injektion sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Behandelten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in HPTN-083 waren: Reaktionen an der Injektionsstelle (82 %), Kopfschmerzen (17 %) und Diarrhö (14 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in HPTN-084 waren: Reaktionen an der Injektionsstelle (38 %), Kopfschmerzen (23 %) und erhöhte Transaminase (19 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen für Cabotegravir wurden aus den klinischen Phase-III-Studien HPTN-083 und HPTN-084 und aus Erfahrungen nach Markteinführung ermittelt. In der HPTN-083-Studie war die mediane Therapiedauer mit verblindeter Studienmedikation 65 Wochen und 2 Tage (1 Tag bis 156 Wochen und 1 Tag), mit einer Cabotegravir-Exposition von insgesamt 3 270 Personenjahren. In der HPTN-084-Studie war die mediane Therapiedauer mit verblindeter Studienmedikation 64 Wochen und 1 Tag (1 Tag bis 153 Wochen und 1 Tag), mit einer Cabotegravir-Exposition von insgesamt 1 920 Personenjahren.

Die Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen und Jugendlichen zumindest als möglicherweise mit Cabotegravir in Zusammenhang stehend angesehen werden, sind in Tabelle 4 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen¹

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion* ⁶
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnorme Träume Schlaflosigkeit Depression Angst
	Gelegentlich	Suizidversuch ⁶ ; Suizidgedanken ⁶ (insbesondere bei Personen mit einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung)
Erkrankungen des	Sehr häufig	Kopfschmerzen

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Nervensystems	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz Vasovagale Reaktionen (auf Injektionen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Häufig	Übelkeit Abdominalschmerz ² Flatulenz Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag ³
	Gelegentlich	Urtikaria* ⁶ Angioödem* ⁶
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber ⁵ Reaktionen an der Injektionsstelle ⁴ (Schmerzen und Druckschmerz, Knötchen, Induration)
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ⁴ (Schwellung, blaue Flecken, Rötung, Wärme, Pruritus, Anästhesie) Müdigkeit Unwohlsein
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle ⁴ (Hämatom, Verfärbung, Abszess)
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Transaminase
	Gelegentlich	Erhöhtes Gewicht Erhöhtes Bilirubin im Blut

¹ Die Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen basiert auf allen gemeldeten Ereignissen und ist nicht auf jene Ereignisse beschränkt, bei denen der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung gesehen hat.

² Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Schmerzen im Oberbauch und Abdominalschmerzen.

³ Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.

⁴ Die in der Tabelle aufgeführten Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 2 oder mehr Teilnehmern beobachtet.

⁵ Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Fieber und Wärmegefühl. Die meisten Nebenwirkungen mit Fieber wurden innerhalb einer Woche nach den Injektionen gemeldet.

⁶ Diese Nebenwirkung wurde durch Erfahrungen nach der Markteinführung identifiziert. Die Häufigkeitskategorie basiert auf Personen, die in randomisierten klinischen Studien Cabotegravir erhielten.

* Siehe bitte Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection site reactions = ISRs)

In HPTN-083 brachen 2 % der Teilnehmer die Behandlung mit Cabotegravir aufgrund von ISRs ab. Von 20 286 Injektionen wurden 8 900 ISRs gemeldet. Insgesamt erhielten 2 117 Teilnehmer mindestens eine Injektion. Von den 1 740 (82 %) Teilnehmern, die mindestens eine ISR hatten, betrug der maximale Schweregrad der gemeldeten ISRs leicht (Grad 1, 34 % der Teilnehmer), mittelschwer (Grad 2, 46 % der Teilnehmer) oder schwer (Grad 3, 3 % der Teilnehmer). Die mediane Dauer der gesamten ISR-Nebenwirkungen betrug 4 Tage. Der Anteil der Teilnehmer, die bei jedem Besuch von

ISRs berichteten, und der Schweregrad der ISRs nahm mit der Zeit ab.

In HPTN-084 brachen keine Teilnehmer die Behandlung mit Cabotegravir aufgrund von ISRs ab. Von 13 068 Injektionen wurden 1 171 ISRs gemeldet. Insgesamt erhielten 1 519 Teilnehmer mindestens eine Injektion. Von den 578 (38 %) Teilnehmern, die mindestens eine ISR hatten, betrug der maximale Schweregrad der gemeldeten ISRs leicht (Grad 1, 25 % der Teilnehmer), mittelschwer (Grad 2, 13 % der Teilnehmer) oder schwer (Grad 3, < 1 % der Teilnehmer). Die mediane Dauer der gesamten ISR-Nebenwirkungen betrug 8 Tage. Der Anteil der Teilnehmer, die bei jedem Besuch von ISRs berichteten, und der Schweregrad der ISRs nahm mit der Zeit ab.

Gewichtszunahme

In HPTN-083 nahmen die Teilnehmer, die Cabotegravir erhielten, zu den Zeitpunkten Woche 41 und Woche 97 im Median 1,2 kg (Interquartilsabstand [Interquartile Range = IQR]: -1,0; 3,5; n = 1 623) bzw. 2,1 kg (IQR: -0,9; 5,9; n = 601) gegenüber dem Ausgangswert an Gewicht zu; die Teilnehmer in der Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC)-Gruppe nahmen im Median 0,0 kg (IQR: -2,1; 2,4; n = 1 611) bzw. 1,0 kg (IQR: -1,9; 4,0; n = 598) gegenüber dem Ausgangswert an Gewicht zu.

In HPTN-084 nahmen die Teilnehmer, die Cabotegravir erhielten, zu den Zeitpunkten Woche 41 und Woche 97 im Median 2,0 kg (Interquartilsabstand [Interquartile Range = IQR]: 0,0; 5,0; n = 1 151) bzw. 4,0 kg (IQR: 0,0; 8,0; n = 216) gegenüber dem Ausgangswert an Gewicht zu; die Teilnehmer in der Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC)-Gruppe nahmen im Median 1,0 kg (IQR: -1,0; 4,0; n = 1 131) bzw. 3,0 kg (IQR: -1,0; 6,0; n = 218) gegenüber dem Ausgangswert an Gewicht zu.

Änderungen der Laborwerte

Sowohl in HPTN-083 als auch in HPTN-084 wurden in den Cabotegravir- und TDF/FTC-Gruppen bei einem vergleichbaren Anteil an Teilnehmern erhöhte Lebertransaminasen-Werte (ALT/AST) beobachtet; die maximalen Erhöhungen nach Baseline waren überwiegend Grad 1 und 2. Die Anzahl der Teilnehmer in HPTN-083, die nach Baseline maximale ALT-Werte vom Grad 3 oder 4 aufwiesen, lag in der Cabotegravir-Gruppe bei 40 (2 %) bzw. 44 (2 %) in der TDF/FTC-Gruppe; die AST-Werte vom Grad 3 oder 4 lagen bei 68 (3 %) bzw. 97 (3 %). Die Anzahl der Teilnehmer in HPTN-084, die nach Baseline maximale ALT-Werte vom Grad 3 oder 4 aufwiesen, lag in der Cabotegravir-Gruppe bei 12 (< 1 %) bzw. 18 (1 %) in der TDF/FTC-Gruppe; die AST-Werte vom Grad 3 oder 4 lagen bei 15 (< 1 %) bzw. 14 (< 1 %).

Einige Teilnehmer der Cabotegravir- und TDF/FTC-Gruppen zeigten erhöhte AST- oder ALT-Werte als Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Studienmedikation führten. Die Anzahl der Teilnehmer der Cabotegravir- und TDF/FTC-Gruppen in HPTN-083, die die Behandlung aufgrund von erhöhtem ALT abbrachen betrug: 29 (1 %) bzw. 31 (1 %) und aufgrund von erhöhten AST-Werten 7 (< 1 %) bzw. 8 (< 1 %). Die Anzahl der Teilnehmer der Cabotegravir- und TDF/FTC-Gruppen in HPTN-084, die die Behandlung aufgrund von erhöhtem ALT abbrachen betrug: 12 (< 1 %) bzw. 15 (< 1 %) und es gab keine Abbrüche wegen erhöhten AST-Werten.

Jugendliche

Auf der Grundlage von Daten aus zwei offenen multizentrischen klinischen Studien mit 64 HIV-nicht-infizierten, gefährdeten Jugendlichen (unter 18 Jahre und einem Gewicht von ≥ 35 kg bei Studieneinschluss), die Cabotegravir erhielten, wurden keine neuen Sicherheitsbedenken im Vergleich zum Sicherheitsprofil bei Erwachsenen identifiziert, die Cabotegravir zur HIV-1-PrEP in den HPTN-083- und HPTN-084-Studien erhielten.

Auf der Grundlage einer Auswertung von Daten aus der MOCHA-Studie mit 23 HIV-infizierten Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Gewicht von ≥ 35 kg) zu Woche 16, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie als Hintergrundregime erhielten, wurden bei den Jugendlichen mit der Zugabe von oralem Cabotegravir gefolgt von Cabotegravir-Injektionen (n = 8) keine neuen Sicherheitsbedenken im Vergleich zum Sicherheitsprofil bei Erwachsenen unter einer Cabotegravir-Behandlung identifiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Apretude. Falls es zu einer Überdosis kommt, ist die Person unterstützend zu behandeln und bei Bedarf entsprechend zu überwachen.

Cabotegravir bindet im Plasma erwiesenermaßen stark an Proteine. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse die Ausscheidung des Arzneimittels aus dem Körper unterstützt. Bei der Behandlung einer Überdosis mit der Apretude-Injektion sollte die verlängerte Exposition gegenüber dem Arzneimittel aufgrund der Depotwirkung der Injektion bedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung, Integrase-Inhibitor, ATC-Code: J05AJ04.

Wirkmechanismus

Cabotegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

Cabotegravir zeigte eine antivirale Aktivität gegen Laborstämme vom Wildtyp-HIV-1 mit einer für die Reduktion der viralen Replikation um 50 % (EC_{50}) benötigten mittleren Cabotegravir-Konzentration von 0,22 nM in mononukleären Zellen des peripheren Bluts (PBMCs), 0,74 nM in 293T-Zellen und 0,57 nM in MT-4-Zellen. Cabotegravir zeigte antivirale Aktivität in Zellkultur gegen eine Serie von 24 klinischen HIV-1-Isolaten (3 in jeder Gruppe der M Subtypen A, B, C, D, E, F und G und 3 in Gruppe O) mit EC_{50} -Werten zwischen 0,02 nM und 1,06 nM für HIV-1. Die Cabotegravir- EC_{50} -Werte gegen 3 klinische HIV-2-Isolate reichten von 0,10 nM bis 0,14 nM.

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen Arzneimitteln

Es waren keine Arzneimittel mit inhärenter Anti-HIV-Aktivität antagonistisch gegenüber der antiretroviralen Aktivität von Cabotegravir (*in-vitro*-Beurteilungen wurden in Kombination mit Rilpivirin, Lamivudin, Tenofovir und Emtricitabin durchgeführt).

In-vitro-Resistenz

Isolierung von Wildtyp-HIV-1 und Aktivität gegenüber resistenten Stämmen: Es wurden keine Viren mit > 10-facher Erhöhung der Cabotegravir- EC_{50} während 112-tägiger Passage des Stammes IIB beobachtet. Die folgenden Integrase(IN)-Mutationen traten nach Passage von Wildtyp-HIV-1 (mit T124A-Polymorphismus) unter Cabotegravir auf: Q146L (Fold-Change Range 1,3–4,6), S153Y (Fold-Change Range 2,8–8,4) und I162M (Fold-Change = 2,8). Wie oben erwähnt, stellt der Nachweis von T124A die Selektion einer bereits bestehenden Minderheitsvariante, die keine differentielle

Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir aufweist, dar. Bei der Passage des Wildtyp-HIV-1-NL-432 über 56 Tage in Gegenwart von 6,4 nM Cabotegravir wurden keine Aminosäuresubstitutionen im Integrase-Bereich selektiert.

Unter den multiplen Mutanten wurde der höchste Fold-Change bei Mutanten beobachtet, die Q148K oder Q148R enthielten. Während bei E138K/Q148H eine 0,92-fache Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir nachgewiesen wurde, zeigte E138K/Q148R jedoch eine 12-fache Verminderung der Empfindlichkeit und E138K/Q148K eine 81-fache Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. G140C/Q148R und G140S/Q148R führten zu einer 22- bzw. 12-fachen Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. N155H beeinflusste die Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir nicht, N155H/Q148R führte jedoch zu einer 61-fachen Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Weitere multiple Mutanten mit FC zwischen 5 und 10 sind: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) und E92Q/N155H (FC = 5,3).

In-vivo-Resistenz

HPTN-083-Studie

In der Primäranalyse der Studie HPTN-083 traten 13 Infektionen im Cabotegravir-Arm und 39 Infektionen im Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC)-Arm auf. Im Cabotegravir-Arm ereigneten sich 5 Infektionen während der Anwendung von Cabotegravir PrEP-Injektionen, von denen 4 Teilnehmer die Injektionen termingerecht und 1 Teilnehmer eine Injektion außerplanmäßig erhielten. Fünf Infektionen traten ≥ 6 Monate nach der letzten Cabotegravir PrEP-Dosis auf. Drei Infektionen traten während der oralen Einleitungsphase auf.

Die HIV-Geno- und Phänotypisierung wurde beim ersten Besuch bei einer HIV-Viruslast von > 500 Kopien/ml versucht. Von den 13 Infektionen im Cabotegravir-Arm wiesen 4 Teilnehmer INSTI-Resistenzmutationen auf. Im TDF/FTC-Arm waren unter den 4 Teilnehmern mit NRTI-Resistenz (darunter 3 mit Multiklassenresistenz) 3 Fälle mit M184V/I und eine mit K65R.

Keiner der 5 Teilnehmer, die sich nach einer längeren Unterbrechung der Cabotegravir-Therapie infiziert haben, hatten INSTI-Resistenzmutationen. Bei einem der 5 Teilnehmer mit einer HIV-1-RNA von nur 770 Kopien/ml konnte weder ein Genotyp, noch ein Phänotyp bestimmt werden. Für einen der verbleibenden 4 Teilnehmer konnte kein Integrase-Phänotyp bestimmt werden. Die restlichen 3 Teilnehmer blieben gegenüber allen INSTIs empfindlich.

Drei Teilnehmer infizierten sich während der oralen Einleitungsphase bevor Sie Cabotegravir-Injektionen erhielten. Ein Teilnehmer mit nicht nachweisbaren Cabotegravir-Spiegeln im Plasma wies keine INSTI-Resistenzmutationen auf und war empfindlich gegenüber allen INSTIs. Zwei Teilnehmer mit nachweisbaren Cabotegravir-Spiegeln im Plasma hatten INSTI-Resistenzmutationen. Der erste Teilnehmer zeigte die INSTI-Resistenzmutationen E138E/K, G140G/S, Q148R und E157Q. Ein Integrase-Phänotyp konnte nicht bestimmt werden. Der zweite Teilnehmer zeigte die INSTI-Resistenzmutationen E138A und Q148R. Dieses Virus war zwar gegenüber Cabotegravir resistent (Fold-Change = 5,92), jedoch empfindlich gegenüber Dolutegravir (Fold-Change = 1,69).

Fünf Teilnehmer infizierten sich mit HIV-1, trotz termingerechter Cabotegravir-Injektionen bei 4 Teilnehmern und einer verspäteten Injektion bei einem Teilnehmer. Zwei Teilnehmer hatten eine zu niedrige Viruslast für eine Analyse. Der dritte Teilnehmer hatte beim ersten Besuch mit nachweisbarer Viruslast (Woche 17) keine INSTI-Resistenzmutationen. 112 und 117 Tage später zeigte sich aber eine R263K Mutation. Während der Phänotyp 112 Tage später nicht bestimmt werden konnte, zeigte der Phänotyp am Tag 117, dass das Virus sowohl gegenüber Cabotegravir (Fold-Change = 2,32) als auch gegenüber Dolutegravir (Fold-Change = 2,29) empfindlich war. Der vierte Teilnehmer wies die INSTI-Resistenzmutationen G140A und Q148R auf. Der Phänotyp zeigte eine Resistenz gegenüber Cabotegravir (Fold-Change = 13), aber Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (Fold-Change = 2,09). Der fünfte Teilnehmer hatte keine INSTI-Resistenzmutationen.

Zusätzlich zu den 13 Infektionen mit HIV-1 war ein weiterer Teilnehmer zum Studieneinschluss HIV-1 infiziert und wies zu diesem Zeitpunkt keine INSTI-Resistenzmutationen auf; 60 Tage später wurden jedoch die INSTI-Resistenzmutation E138K und Q148K festgestellt. Ein Phänotyp konnte nicht bestimmt werden.

Nach der Primäranalyse wurde eine erweiterte retrospektive virologische Untersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der HIV-Infektionen besser zu charakterisieren. Infolgedessen wurde eine der 13 aufgetretenen Infektionen bei einem Teilnehmer, der pünktlich Cabotegravir-Injektionen erhielt, als prävalente Infektion eingestuft.

HPTN-084-Studie

In der Primäranalyse der Studie HPTN-084 traten 4 Infektionen im Cabotegravir-Arm und 36 Infektionen im TDF/FTC-Arm auf.

Im Cabotegravir-Arm traten 2 Infektionen während der Anwendung der Injektionen auf; ein Teilnehmer erhielt 3 Cabotegravir-Injektionen verspätet und beide Teilnehmer waren nicht-adhärent unter oralem Cabotegravir.

Zwei Infektionen traten nach der letzten oralen Cabotegravir-Dosis auf; beide Teilnehmer waren nicht-adhärent unter oralem Cabotegravir. Bei einem Teilnehmer fand der erste HIV-positive Besuch ungefähr 11 Wochen nach dem Studieneinschluss statt und beim anderen 57 Wochen nach Studieneinschluss.

Eine HIV-Genotypisierung wurde beim ersten Besuch mit einer Viruslast von > 500 Kopien/ml (erster Besuch mit nachweisbarer Viruslast) versucht. Bei 3 der 4 Teilnehmer des Cabotegravir-Arms lagen die Ergebnisse der HIV-Genotypisierung vor. Es wurden keine majoren INSTI-Resistenzmutationen festgestellt.

In der TDF/FTC-Gruppe lagen bei 33 der 36 Infektionen die Ergebnisse der HIV-Genotypisierung vor. Ein Teilnehmer wies eine majore NRTI-Mutation (M184V) auf; dieser Teilnehmer hatte zusätzlich eine NNRTI-Resistenz mit der Mutation K103N. Bei neun anderen Teilnehmern lag eine NNRTI-Resistenz vor (7 Teilnehmer hatten K103N allein oder mit E138A oder P225H; 1 Teilnehmer hatte K101E alleine; 1 Teilnehmer hatte E138K allein).

Nach der Primäranalyse wurde eine erweiterte retrospektive virologische Untersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der HIV-1-Infektionen besser zu charakterisieren. Infolgedessen wurde eine der 4 aufgetretenen HIV-1-Infektionen bei den Teilnehmern unter Cabotegravir-Gabe als prävalente Infektion eingestuft.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Cabotegravir für die PrEP wurde in zwei randomisierten (1:1), doppelblinden, multizentrischen, zweiarmigen, kontrollierten Studien ermittelt. Die Wirksamkeit von Cabotegravir wurde mit der täglichen oralen Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC) verglichen.

Die Teilnehmer, die in den Cabotegravir-Arm randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Cabotegravir-Tablette und einer Placebo-Tablette täglich für bis zu 5 Wochen, gefolgt von einer intramuskulären Cabotegravir-Injektion (i.m., eine einzelne 600 mg-Injektion zum Monat 1, 2 und danach alle 2 Monate) und einer Placebo-Tablette täglich. Die Teilnehmer, die in den TDF/FTC-Arm randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit der oralen Einnahme von täglich TDF 300 mg/ FTC 200 mg und Placebo für bis zu 5 Wochen, gefolgt von einer oralen Einnahme von täglich TDF 300 mg/FTC 200 mg und einer Placebo-Injektion (i.m., 3 ml injizierbare Fettemulsion [20 %] zum Monat 1, 2 und danach alle 2 Monate).

HPTN-083-Studie

In der Nichtunterlegenheitsstudie HPTN-083 wurden 4 566 Cisgender-Männer und Transgender-Frauen, die Sex mit Männern haben, 1:1 randomisiert und erhielten bis zu Woche 153 entweder Cabotegravir (n = 2 281) oder TDF/FTC (n = 2 285) als verblindete Studienmedikation.

Zu Studienbeginn lag das mediane Alter der Teilnehmer bei 26 Jahren, 12 % waren Transgender - Frauen, 72 % waren nicht-kaukasisch, 67 % waren < 30 Jahre und < 1 % war über 60 Jahre alt.

Der primäre Endpunkt war die Rate an HIV-Inzidenzinfektionen unter den Teilnehmern, die der Cabotegravir-Gruppe (Tabletten und Injektionen) im Vergleich zur oralen TDF/FTC-Gruppe (korrigiert wegen vorzeitigem Behandlungsabbruch) zugeordnet wurden. Die Primäranalyse zeigte die Überlegenheit von Cabotegravir im Vergleich zu TDF/FTC mit einer 66 %igen Risikoreduktion für eine HIV-1-Inzidenzinfektion mit einer Hazard-Ratio von 0,34 (95 % KI: 0,18; 0,62); weitere Untersuchungen ergaben, dass eine der Infektionen unter Cabotegravir eine prävalente Infektion war, was zu einer Reduktion von 69 % des Risikos für eine HIV-1-Inzidenzinfektion im Verhältnis zu TDF/FTC führte (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Primärer Wirksamkeitsendpunkt der HPTN-083-Studie: Vergleich der Inzidenzraten an HIV-Infektionen während der Randomisierungsphase (mITT, erweiterte retrospektive virologische Untersuchungen)

	Cabotegravir (N = 2 278)	TDF/FTC (N = 2 281)	Überlegenheit (p-Wert)
Personenjahre	3 211	3 193	
HIV-1- Inzidenzinfektionen (Inzidenzrate pro 100 Personenjahre)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Hazard-Ratio (95 % KI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

¹Nach der Primäranalyse wurde eine erweiterte retrospektive virologische Untersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der HIV-1-Infektionen besser zu charakterisieren. Infolgedessen wurde eine der 13 HIV-1-Infektionen unter Cabotegravir-Gabe als prävalente Infektion eingestuft. Die ursprüngliche Hazard-Ratio (95 % KI) der Primäranalyse beträgt 0,34 (0,18; 0,62).

Die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen waren mit dem protektiven Gesamteffekt konsistent; eine geringere Inzidenzrate an HIV-1-Infektionen wurde bei den Studienteilnehmern, die der Cabotegravir-Gruppe zugeordnet wurden, im Vergleich zu den Teilnehmern in der TDF/FTC-Gruppe beobachtet (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Inzidenzrate an HIV-1-Infektionen nach Subgruppen der HPTN-083-Studie (mITT, erweiterte retrospektive virologische Untersuchungen)

Subgruppe	Cabotegravir Inzidenz pro 100 Personenja hre	Cabotegra vir Personenja hre	TDF/FTC Inzidenz pro 100 Personenja hre	TDF/FT C Personen jahre	HR (95 % KI)
Alter					
< 30 Jahre	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 Jahre	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08; 1,84)
Geschlecht					
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)
Ethnische Zugehörig keit					

Schwarz	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Nicht-schwarz	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Herkunftsland					
US	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07; 0,60)
Lateinamerika	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 = Männer, die Sex mit Männer haben

TGW = Transgender-Frauen, die Sex mit Männer haben

HPTN-084-Studie

In der Überlegenheitsstudie HPTN-084 wurden 3 224 Cisgender-Frauen 1:1 randomisiert und erhielten bis zu Woche 153 entweder Cabotegravir (n = 1 614) oder TDF/FTC (n = 1 610) als verblindete Studienmedikation.

Zu Studienbeginn lag das mediane Alter der Teilnehmer bei 25 Jahren, > 99 % waren nicht-kaukasisch, > 99% waren Cisgender -Frauen und 49 % waren < 25 Jahre alt, mit einem Höchstalter von 45 Jahren.

Der primäre Endpunkt war die Rate an HIV-Inzidenzinfektionen unter den Teilnehmern, die der Cabotegravir-Gruppe (Tabletten und Injektionen) im Vergleich zur oralen TDF/FTC-Gruppe (korrigiert wegen vorzeitigem Behandlungsabbruch) zugeordnet wurden. Die Primäranalyse zeigte die Überlegenheit ($p < 0,0001$) von Cabotegravir im Vergleich zu TDF/FTC mit einer 88 %igen Risikoreduktion für eine HIV-1-Inzidenzinfektion mit einer Hazard-Ratio von 0,12 (95 % KI: 0,05; 0,31); weitere Untersuchungen ergaben, dass eine der Infektionen unter Cabotegravir-Gabe eine prävalente Infektion war, was zu einer Verminderung von 90 % des Risikos für eine HIV-1-Inzidenzinfektion im Verhältnis zu TDF/FTC führte (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Primärer Wirksamkeitsendpunkt der HPTN-084-Studie: Vergleich der Inzidenzraten an HIV-Infektionen während der Randomisierungsphase (mITT, erweiterte retrospektive virologische Untersuchungen)

	Cabotegravir (N = 1 613)	TDF/FTC (N = 1 610)	Überlegenheit (p-Wert)
Personenjahre	1 960	1 946	
HIV-1-Inzidenzinfektionen (Inzidenzrate pro 100 Personenjahre)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Hazard-Ratio (95 % KI)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

¹Nach der Primäranalyse wurde eine erweiterte retrospektive virologische Untersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der HIV-1-Infektionen besser zu charakterisieren. Infolgedessen wurde 1 der 4 HIV-1-Infektionen bei Teilnehmern unter Cabotegravir-Gabe als prävalente Infektion eingestuft. Die ursprüngliche wegen vorzeitigem Behandlungsabbruch korrigierte Hazard-Ratio (95 % KI) der Primäranalyse beträgt 0,12 (0,05; 0,31).

Die Ergebnisse der vorab geplanten Subgruppenanalysen waren mit dem protektiven Gesamteffekt konsistent; eine geringere Inzidenzrate an HIV-1-Infektionen wurde bei den Studienteilnehmer, die der Cabotegravir-Gruppe zugeordnet wurden, im Vergleich zu den Teilnehmern in der TDF/FTC-Gruppe beobachtet (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Rate an HIV-1-Inzidenzinfektionen nach Subgruppen der HPTN-084-Studie (mITT, erweiterte retrospektive virologische Untersuchungen)

Subgruppe	Cabotegravir Inzidenz pro 100 Personenjahre	Cabotegravir Personenjahre	TDF/FTC Inzidenz pro 100 Personenjahre	TDF/FTC Personenjahre	HR (95 % KI)
Alter					
< 25 Jahre	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 Jahre	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)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Apretude-Injektionen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern unter dem Alter von 12 Jahren zur Prävention einer HIV-1-Infektion gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Cabotegravir ist bei gesunden und bei HIV-infizierten Studienteilnehmern vergleichbar. Die pharmakokinetische Variabilität von Cabotegravir ist mäßig bis hoch. Bei HIV-infizierten Studienteilnehmern der Phase-III-Studien reichte die interindividuelle Variabilität (CV_b %) (zwischen Studienteilnehmern) für C_{tau} von 39 % bis 48 %. Bei der Anwendung einer Einzeldosis einer langwirksamen Cabotegravir-Injektion wurde eine höhere interindividuelle Variabilität im Bereich von 65 % bis 76 % beobachtet.

Tabelle 9: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Einnahme von Cabotegravir einmal täglich sowie nach der Initiierungsphase und den zweimonatlichen intramuskulären Folgeinjektionen bei Erwachsenen

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Orale Einleitungsphase ³ (optional)	30 mg einmal täglich	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Initiierungsphase ⁴	600 mg i.m. Anfangsdosis	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injektion alle 2 Monate ⁵	600 mg i.m. alle 2 Monate	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen Post-hoc-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für Probanden in den Phase-III-Studien.

² „tau“ ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die Einnahme, 1 Monat für die Initialinjektion und 2 Monate für die zweimonatlichen i.m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.

³ Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase stellen den Steady-State dar.

⁴ Die anfänglichen C_{max}-Werte spiegeln primär die orale Dosierung wider, da die Initiierungsinjektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Die AUC_(0-tau)- und C_{tau}-Werte spiegeln hingegen die Injektionsphase wider. Ohne orale Einleitungsphase (n = 110) lag bei HIV-infizierten Teilnehmern der beobachtete geometrische Mittelwert (5., 95. Perzentile) von Cabotegravir C_{max} (1 Woche nach der Initiierungsinjektion) bei 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) und von Cabotegravir C_{tau} bei 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

⁵ Die pharmakokinetischen Parameterwerte stellen den Steady-State dar.

Resorption

Die Cabotegravir-Injektion weist eine Resorption-begrenzte Pharmakokinetik auf, die durch die langsame Resorption vom glutealen Muskel in den systemischen Kreislauf bedingt ist und zu anhaltenden Plasmakonzentrationen führt. Nach einer einzelnen intramuskulären 600 mg-Dosis sind die Cabotegravir-Plasmakonzentrationen am ersten Tag mit medianen Cabotegravir-Konzentrationen 4 Stunden nach einer Dosis von 0,290 µg/ml (welche über den *in-vitro*-PA-IC90 von 0,166 µg/ml liegen) nachweisbar und steigen allmählich bis zur maximalen Plasmakonzentration mit einer medianen T_{max} von 7 Tagen. Die Zielkonzentrationen werden nach der intramuskulären (i.m.) Initiierungsinjektion erreicht (siehe Tabelle 9). Cabotegravir wurde im Plasma 52 Wochen oder länger nach einer einzelnen Injektion nachgewiesen.

Verteilung

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist Cabotegravir stark (ungefähr > 99 %) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Nach der Einnahme von Tabletten betrug das mittlere erkennbare orale Verteilungsvolumen (V_z/F) im Plasma 12,3 l. Bei Menschen wurde V_c/F von Cabotegravir im Plasma auf 5,27 l und V_p/F auf 2,43 l geschätzt. Diese Volumenschätzungen zusammen mit der Annahme eines hohen Bioverfügbarkeits F -Wertes legen eine gewisse Verteilung von Cabotegravir im extrazellulären Raum nahe.

Cabotegravir ist nach Gabe einer einzelnen intramuskulären (i.m.) 600 mg-Injektion im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar, wie in einer Studie an gesunden Teilnehmern ($n = 15$) beobachtet wurde. Die medianen Cabotegravir-Konzentrationen zum Tag 3 (frühestmögliche PK-Gewebeprobe), welche über den *in-vitro*-PA-IC90 liegen, betragen 0,49 µg/ml im zervikalen Gewebe, 0,29 µg/ml in der zervikovaginalen Flüssigkeit, 0,37 µg/ml im vaginalen Gewebe, 0,32 µg/ml im rektalen Gewebe und 0,69 µg/ml in der rektalen Flüssigkeit.

In vitro war Cabotegravir kein Substrat des Organo-Anionen-Transporter-Polypeptids (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 oder des Organo-Kation-Transporters (OCT1).

Biotransformation

Cabotegravir wird primär durch UGT1A1 mit einer geringen UGT1A9-Komponente metabolisiert. Cabotegravir ist der im Plasma vorrangig zirkulierende Bestandteil und stellt > 90 % des gesamten Radiokarbons im Plasma dar. Nach einer oralen Einnahme bei Menschen wird Cabotegravir primär über den Stoffwechsel ausgeschieden. Die Elimination von unverändertem Cabotegravir über die Nieren ist niedrig (< 1 % der Dosis). 47 % der gesamten oralen Dosis wird als unverändertes Cabotegravir in den Fäzes ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies gänzlich oder teilweise auf das nicht resorbierte Arzneimittel oder die biliäre Ausscheidung des Glucuronid-Konjugats, das weiter abgebaut werden kann und dann die Stammverbindung im Darmlumen bildet, zurückzuführen ist. Cabotegravir wurde in duodenalen Gallenproben nachgewiesen. Der Glucuronid-Metabolit war ebenfalls in manchen, aber nicht in allen duodenalen Gallenproben vorhanden. 27 % der gesamten oralen Dosis wird über den Urin ausgeschieden, primär als Glucuronid-Metabolit (75 % der Radioaktivität im Urin, 20 % der Gesamtdosis).

Cabotegravir ist kein klinisch relevanter Inhibitor der folgenden Enzyme und Transporter: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 und UGT2B17, P-gp, BCRP, Gallensalzexportpumpe (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1, MATE 2-K, Multidrug-Resistance-Related-Protein (MRP) 2 oder MRP4.

Elimination

Die durchschnittliche erkennbare terminale Halbwertszeit von Cabotegravir ist begrenzt durch die Resorptionsrate und beträgt schätzungsweise 5,6 bis 11,5 Wochen nach einer i.m.

Einzeldosisinjektion. Die signifikant höhere erkennbare Halbwertszeit im Vergleich zur oralen Einnahme spiegelt die Elimination von der Injektionsstelle in den systemischen Kreislauf wider. Die erkennbare CL/F betrug 0,151 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Cabotegravir-Plasma-Exposition erhöht sich proportional oder leicht weniger als proportional zur Dosis nach einer einzelnen und wiederholten i.m. Injektion von Dosen zwischen 100 mg und 800 mg.

Polymorphismen

In einer Metaanalyse von gesunden und HIV-infizierten Studienteilnehmern, zeigten HIV-infizierte Teilnehmer mit UGT1A1-Genotypen, die einen schlechten Cabotegravir-Metabolismus bewirken, eine 1,2-fache durchschnittliche Erhöhung der Steady-State-Cabotegravir-AUC, $-C_{max}$ und $-C_{tau}$ nach der Anwendung einer langwirksamen Injektion im Vergleich zu Teilnehmern mit Genotypen mit einem normalen Metabolismus über UGT1A. Diese Unterschiede werden nicht als klinisch relevant eingestuft. Für Personen mit UGT1A1-Polymorphismen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Besondere Personengruppen

Geschlecht

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Geschlechts auf die Exposition von Cabotegravir. Des Weiteren wurden in der HPTN-083-Studie keine geschlechtsspezifischen, klinisch relevanten Unterschiede in den Cabotegravir Plasmakonzentrationen beobachtet, einschließlich bei Cisgender-Männern und Transgender-Frauen (mit oder ohne Einnahme einer geschlechtsangleichenden Hormontherapie). Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts nötig.

Ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis der ethnischen Zugehörigkeit nötig.

Body-Mass-Index (BMI)

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des BMI auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des BMI nötig.

Jugendliche

Populationspharmakokinetische Analysen aus dem Entwicklungsprogramm von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Exposition von Cabotegravir zwischen HIV-1-infizierten Jugendlichen und HIV-1-infizierten und nicht-infizierten Erwachsenen. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung für Jugendliche ≥ 35 kg nötig.

Tabelle 10: Prognostizierte pharmakokinetische Parameter nach oraler Einnahme von Cabotegravir einmal täglich sowie nach der Initiierungsphase und den zweimonatlichen intramuskulären Folgeinjektionen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (≥ 35 kg)

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Orale Einleitungsphase ³ (optional)	30 mg einmal täglich	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

Initiierungsphase ⁴	600 mg i.m. Anfangsdosis	2 123 (881; 4 938)	11,2 (5,63;21,5)	1,84 (0,64;4,52)
Injektion alle 2 Monate ⁵	600 mg i.m. alle 2 Monate	4 871 (2 827; 8 232)	7,23 (3,76;14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

¹ Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf Simulationen aus PK-Populationsmodellen in einer virtuellen HIV-1-infizierten jugendlichen Population mit einem Gewicht von 35 – 156 kg.

² „tau“ ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die orale Einnahme, 1 Monat für die Initiierungsinjektion, 2 Monate für die zweimonatlichen i.m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.

³ Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase stellen den Steady-State dar.

⁴ Die anfänglichen C_{max}-Werte spiegeln primär die orale Dosierung wider, da die Initiierungsinjektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Die AUC_(0-tau)- und C_{tau}-Werte spiegeln hingegen die Initiierungsinjektion wider.

⁵ Die pharmakokinetischen Parameterwerte stellen den Steady-State dar.

Ältere Menschen

Populationspharmakokinetische Analysen von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Alters auf die Exposition von Cabotegravir. Die pharmakokinetischen Daten für Cabotegravir bei Personen > 65 Jahren sind begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min und ohne Dialyse) und entsprechenden gesunden Personen beobachtet. Für Personen mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (ohne Dialyse) ist keine Dosisanpassung notwendig. Cabotegravir wurde nicht an Dialyse-Patienten untersucht.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und entsprechenden gesunden Teilnehmern beobachtet. Bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

Bei *in-vitro*-Tests mit Bakterien und Säugerzellkulturen sowie einem *in-vivo*-Mikronukleustest an Nagern war Cabotegravir weder mutagen noch klastogen. Cabotegravir war in Langzeit-Studien an Mäusen und Ratten nicht karzinogen.

Studien zur Reproduktionstoxizität

Es wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität an Ratten nach oraler Verabreichung von Cabotegravir in Dosen bis zu 1 000 mg/kg/Tag (> 20-Fache der Exposition beim Menschen bei einer maximal empfohlenen oralen Dosis von 30 mg/Tag [MRHD]) beobachtet.

In einer embryofötalen Entwicklungsstudie traten keine unerwünschten Effekte nach einer oralen Verabreichung von Cabotegravir an trächtige Kaninchen in Dosen bis zu einer mütterlichen toxischen Dosis von 2 000 mg/kg/Tag (0,66-Fache der Exposition beim Menschen bei maximal empfohlener humaner oraler Dosis [MRHD]) oder an trächtige Ratten in Dosen bis zu 1 000 mg/kg/Tag (> 30-Fache der Exposition beim Menschen bei oraler MRHD) auf. Bei Ratten wurden bei einer oralen Dosis von 1 000 mg/kg/Tag Veränderungen im Fötuswachstum (vermindertes Körpergewicht) beobachtet. Studien an trächtigen Ratten ergaben, dass Cabotegravir die Plazenta passiert und im fötalen Gewebe nachweisbar ist.

In prä- und postnatalen (PPN) Studien an Ratten rief Cabotegravir bei einer oralen Dosis von 1 000 mg/kg/Tag (> 30-Fache der Exposition beim Menschen bei oraler MRHD) reproduzierbar

Geburtsverzögerungen sowie eine Erhöhung der Anzahl der Totgeburten und neonatalen Mortalität hervor. Eine niedrigere Cabotegravir-Dosis von 5 mg/kg/Tag (etwa 10-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei oraler MRHD) wurde nicht mit Geburtsverzögerungen oder neonataler Mortalität assoziiert. In Studien an Kaninchen und Ratten ergab sich bei der Geburt der Föten durch Kaiserschnitt kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Angesichts des Expositionsverhältnisses ist die Relevanz für den Menschen unbekannt.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die Auswirkungen einer täglichen Behandlung mit hohen Cabotegravir-Dosen wurde in Toxizitätsstudien bei wiederholter oraler Gabe an Ratten (26 Wochen) und Affen (39 Wochen) untersucht. Bei Ratten und Affen, die Cabotegravir oral in Dosen bis zu 1 000 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag erhielten, traten keine arzneimittelbedingten Nebenwirkungen auf.

In einer 14-tägigen und 28-tägigen Toxizitätsstudie bei Affen wurden gastrointestinale (GI) Wirkungen (Gewichtsverlust, Emesis, loser/wässriger Stuhl und mittelschwere bis schwere Dehydratation) beobachtet; diese Effekte werden nicht als systemische Toxizität gesehen, sondern als Ergebnis der lokalen (oralen) Anwendung des Arzneimittels.

In einer 3-monatigen Studie bei Ratten wurden keine Nebenwirkungen und keine neuen Targetorgan-Toxizitäten beobachtet, wenn Cabotegravir monatlich subkutan (s.c.) (bis zu 100 mg/kg/Dosis), monatlich i.m. (bis zu 75 mg/kg/Dosis) oder wöchentlich s.c. (100 mg/kg/Dosis) appliziert wurde (> 49-Fache der Exposition beim Menschen bei MRHD von 600 mg i.m.).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Polysorbat 20 (E 432)
Macrogol (E 1521)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit der Suspension in einer Spritze

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 2 Stunden bei 25 °C gezeigt. Sobald die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte die Injektion so schnell wie möglich angewendet werden, kann aber bis zu 2 Stunden in der Spritze verbleiben. Wenn das Arzneimittel länger als 2 Stunden in der Spritze verbleibt, müssen das Arzneimittel, die Spritze und die Nadel verworfen werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Anbruchaufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Nicht einfrieren.

Suspension in einer Spritze

Nicht über 25 °C lagern (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für die Anwendung

Braune 3 ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Bromobutylgummi-Stopfen und grauer Aluminium-Versiegelung mit orangem Schnappdeckel aus Plastik.

Packungsgrößen mit 1 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Durchstechflasche festhalten und für mindestens 10 Minuten kräftig schütteln. Anschließend die Durchstechflasche umdrehen und die Resuspension prüfen. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, ist die Durchstechflasche erneut zu schütteln.

Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal.

Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung der Apretude-Injektion ist in der Packungsbeilage zu finden (siehe „Hinweise zur Handhabung“).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apretude 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Cabotegravir-Natrium entsprechend 30 mg Cabotegravir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 155 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weißer, ovale Filmtabletten (etwa 8,0 mm zu 14,3 mm), auf einer Seite mit der Prägung „SV CTV“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Apretude ist in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die kurzfristige Präexposition prophylaxe (PrEP) indiziert, um das Risiko einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen mit hohem Risiko und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg zu verringern (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Apretude-Tabletten können angewendet werden für:

- die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Apretude vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion zu prüfen.
- die orale PrEP für Personen, die einen geplanten Cabotegravir-Injektionstermin verpassen („oral bridging“).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Apretude sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung mit der HIV-PrEP verfügt.

Die Personen müssen vor Therapiebeginn mit Cabotegravir getestet werden (siehe Abschnitt 4.3). Ein kombinierter Antigen-Antikörper-Test und ein HIV-RNA-basierter Test sollten beide negativ sein. Verordnern wird empfohlen beide Tests durchzuführen, auch wenn das Ergebnis des HIV-RNA-basierten Tests erst nach der Einnahme von Cabotegravir zur Verfügung stehen wird. Falls eine kombinierte Teststrategie, die beide Tests umfasst, nicht zur Verfügung steht, sollten die Tests gemäß den nationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Vor Therapiebeginn mit Apretude sollten die Personen sorgfältig ausgewählt werden, damit sie dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten

Injektionstermine beraten werden, um das Risiko für eine HIV-1-Infektion zu verringern.

Der Arzt und die jeweilige Person können entscheiden, entweder Cabotegravir-Tabletten in einer oralen Einleitungsphase vor Beginn der Apretude-Injektion anzuwenden, um die Verträglichkeit zu beurteilen (siehe Tabelle 1) oder die Therapie direkt mit den Apretude-Injektionen zu beginnen (siehe Fachinformation der Apretude 600 mg Depot-Injektionssuspension).

Dosierung

Orale Einleitungsphase („oral lead-in“)

Bei Start einer oralen Einleitungsphase sollten die Cabotegravir-Tabletten etwa einen Monat (mindestens 28 Tage) eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4). Eine 30 mg-Apretude-Tablette sollte einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema

	Orale Einleitungsphase („oral lead-in“)
Arzneimittel	Während des 1. Monats
Apretude	30 mg einmal täglich

Orale Dosierung für die Überbrückung von Cabotegravir-Injektionen („oral bridging“)

Wenn eine Verschiebung einer geplanten Injektion um mehr als 7 Tage nicht vermieden werden kann, können Apretude 30 mg-Tabletten einmal täglich eingesetzt werden, um einen geplanten Injektionsbesuch zu ersetzen. Die erste orale Therapiedosis sollte zwei Monate (+/-7 Tage) nach der letzten Injektion von Cabotegravir eingenommen werden. Bei einer oralen PrEP mit einer Dauer von mehr als zwei Monaten wird eine alternative PrEP-Therapie empfohlen.

Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung oder innerhalb von 3 Tagen danach erfolgen (siehe Fachinformation der Apretude 600 mg Depot-Injektionssuspension).

Versäumte Dosen

Wenn eine Person die Einnahme einer Dosis der Apretude-Tabletten vergisst, sollte die Person die versäumte Dosis so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht in den nächsten 12 Stunden eingenommen werden muss. Wenn die nächste Dosis in den nächsten 12 Stunden eingenommen werden muss, sollte die Person die versäumte Dosis nicht einnehmen und mit dem üblichen Dosierungsplan fortfahren.

Erbrechen

Wenn eine Person innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Apretude-Tabletten erbricht, sollte eine weitere Apretude-Tablette eingenommen werden. Wenn die Person mehr als 4 Stunden nach der Einnahme der Apretude-Tabletten erbricht, muss die Person bis zur nächsten geplanten Dosis keine weitere Tablette einnehmen.

Besondere Personengruppen

Ältere Menschen

Für ältere Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei Personen ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Personen mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Personen mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score C [siehe Abschnitt 5.2]) untersucht.

Wenn Cabotegravir bei Personen mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es

mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ und nicht unter Dialyse [siehe Abschnitt 5.2]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit terminaler Nierenerkrankung oder an Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, untersucht. Da Cabotegravir zu mehr als 99 % an Proteine bindet, wird nicht erwartet, dass die Exposition von Cabotegravir durch Dialyse verändert wird. Cabotegravir sollte bei Personen, die eine Nierenersatztherapie erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabotegravir bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Personen mit einem unbekanntem oder positiven HIV-1-Status (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion

Apretude ist bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam (siehe Abschnitt 5.1). Cabotegravir-Konzentrationen, die mit einer signifikanten antiviralen Aktivität ($> 4x$ Protein-korrigierte inhibitorische Konzentration, PA-IC_{90} ; siehe Abschnitt 5.2) assoziiert sind, werden innerhalb von Stunden nach der Initiierung der oralen Einleitungsphase erreicht und aufrechterhalten. Der genaue Zeitraum nach Beginn der Anwendung von Apretude zur HIV-1-PrEP bis zum Eintreten eines maximalen Schutzes vor einer HIV-1-Infektion ist unbekannt.

Apretude sollte zur PrEP nur als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion im Rahmen weiterer HIV-1-Präventionsmaßnahmen angewendet werden (z. B. Kenntnis des HIV-1-Status, regelmäßige Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen, Verwendung von Kondomen).

Apretude sollte nur zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Infektion bei nachweislich HIV-negativen Personen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Der HIV-negative Befund sollte in regelmäßigen Abständen erneut bestätigt werden. Ein kombinierter Antigen-Antikörper-Test und ein HIV-RNA-basierter Test sollten beide negativ sein. Verordnern wird empfohlen beide Tests durchzuführen, auch wenn das Ergebnis des HIV-RNA-basierten Tests erst nach der Einnahme von Cabotegravir zur Verfügung stehen wird. Falls eine kombinierte Teststrategie, die beide Tests umfasst, nicht zur Verfügung steht, sollten die Tests während der Einnahme von Apretude gemäß den nationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird, sollte der HIV-1-Status erneut bestätigt werden.

Mögliches Risiko einer Resistenz

Es besteht ein potenzielles Risiko für die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Cabotegravir, wenn sich eine Person mit HIV-1 entweder vor bzw. während der Einnahme oder nach Abbruch der Cabotegravir-Behandlung infiziert.

Um dieses Risiko zu minimieren, ist es unerlässlich, den HIV-1-negativen Befund in regelmäßigen Abständen zu bestätigen. Ein kombinierter Antigen-Antikörper-Test und ein HIV-RNA-basierter Test sollten beide negativ sein. Verordnern wird empfohlen beide Tests durchzuführen, auch wenn das Ergebnis des HIV-RNA-basierten Tests erst nach der Einnahme von Cabotegravir zur Verfügung stehen wird. Falls eine kombinierte Teststrategie, die beide Tests umfasst, nicht zur Verfügung steht, sollten die Tests gemäß den nationalen Leitlinien durchgeführt werden. Personen, bei denen eine HIV-1-Infektion festgestellt wurde, sollten unverzüglich eine antiretrovirale Therapie (ART) beginnen.

Apretude allein stellt kein vollständiges Behandlungsregime für die HIV-1-Therapie dar. Bei einigen Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Apretude anwendeten, entwickelten sich HIV-1-Resistenzmutationen.

Nach Abbruch der Cabotegravir-Behandlung sollten alternative Behandlungsformen einer PrEP für die betroffenen Personen mit anhaltendem Risiko einer HIV-Infektion in Betracht gezogen werden und innerhalb von 2 Monaten nach der letzten Cabotegravir-Injektion begonnen werden.

Bedeutung der Adhärenz

Personen sollten in regelmäßigen Abständen dazu beraten werden, das empfohlene Dosierungsschema für die orale Einleitungsphase strikt einzuhalten, um das Risiko einer HIV-1-Infektion und eine mögliche Resistenzentwicklung zu verringern.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Apretude und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsoedem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Personen, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Cabotegravir erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen Einleitungsphase angewendet, um Personen mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren.

Eine klinische Überwachung und eine Kontrolle der Laborparameter wird empfohlen. Bei einer bestätigten Lebertoxizität sollte die Einnahme von Apretude-Tabletten abgebrochen und die Personen sollten entsprechend der klinischen Indikation behandelt werden.

Jugendliche

In Zusammenhang mit Cabotegravir wurde von Suizidgedanken und Suizidversuch berichtet, insbesondere bei Personen mit einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl klinische Studien bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen keine

erhöhte Inzidenz für eine psychiatrische Erkrankung zeigten, sollten in Anbetracht der Vulnerabilität der jugendlichen Population, Jugendliche vor Verschreibung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Apretude beraten und entsprechend der klinischen Indikation behandelt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Apretude-Tabletten und Arzneimitteln, die die Exposition von Apretude verringern könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Einnahme der Apretude-Tabletten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Personen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

Cabotegravir wird primär durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A9 metabolisiert. Arzneimittel, die starke UGT1A1- oder UGT1A9-Induktoren sind, vermindern voraussichtlich die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir, was zu einer fehlenden Wirksamkeit führt (siehe Abschnitt 4.3 und nachstehende Tabelle 2). Bei schlechten Metabolisierern von UGT1A1, die eine maximale klinische UGT1A1-Hemmung aufweisen, stiegen die mittlere AUC, C_{max} und C_{tau} von oralem Cabotegravir um das bis zu 1,5-Fache an (siehe Abschnitt 5.2). In Anwesenheit von UGT1A1-Inhibitoren werden keine Dosierungsanpassungen für Apretude empfohlen.

Cabotegravir ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), es wird allerdings bei der gleichzeitigen Anwendung mit entweder P-gp- oder BCRP-Inhibitoren aufgrund der hohen Permeabilität von Cabotegravir keine Resorptionsveränderung erwartet.

Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

In vivo hatte Cabotegravir keine Wirkung auf das Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Substrat Midazolam. *In vitro* induzierte Cabotegravir nicht CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

In vitro hemmte Cabotegravir die organische Anionentransporter (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) und OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Cabotegravir kann die AUC von OAT1/3-Substratarzneimitteln bis zu ungefähr 80 % erhöhen, daher ist bei der Co-Dosierung mit OAT1/3-Substratarzneimitteln mit engem therapeutischem Index (z. B. Methotrexat) Vorsicht geboten.

Auf der Grundlage des *in-vitro*- und klinischen Arzneimittelinteraktionsprofils wird nicht erwartet, dass Cabotegravir die Konzentrationen anderer antiretroviraler Arzneimittel, einschließlich Protease-Inhibitoren, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren, Entry-Inhibitoren oder Ibalizumab, verändert.

Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 2 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „ C_{max} “ maximale beobachtete Konzentration und „ C_{τ} “ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Tabelle 2: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<i>HIV-1 Antivirale Arzneimittel</i>		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung für Apretude-Tabletten ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant oder umgekehrt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Apretude und Rilpivirin ist keine Dosisanpassung notwendig.
<i>Antiepileptika</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern; die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Antazida</i>		
Antazida (z. B. Magnesium, Aluminium oder Kalzium)	Cabotegravir ↓	Die gleichzeitige Anwendung von Antazida kann die orale Resorption von Cabotegravir verringern und wurde noch nicht untersucht. Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der oralen Einnahme von Apretude angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Antimykobakterielle Arzneimittel</i>		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Apretude und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Apretude mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern; die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Rifabutin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Apretude-Tabletten ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei einer geplanten Schwangerschaft sollten der Nutzen und die Risiken einer Initiierung/Weiterführung der PrEP mit Apretude mit der Patientin besprochen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Anwendung von Cabotegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkungen von Cabotegravir auf die Schwangerschaft sind unbekannt.

Cabotegravir war bei der Untersuchung an trächtigen Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Höhere Expositionen als die therapeutische Dosis zeigten jedoch eine Reproduktionstoxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz in Bezug auf die Schwangerschaft beim Menschen ist unbekannt.

Die Einnahme von Apretude-Tabletten wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Auf der Grundlage tierexperimenteller Daten wird erwartet, dass Cabotegravir in die Muttermilch übergeht, obwohl dies am Menschen noch nicht bestätigt wurde.

Es wird empfohlen, dass Frauen nur stillen, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko für das Kind rechtfertigt.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Cabotegravir auf die menschliche Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Auswirkungen von Cabotegravir auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Personen sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Apretude-Tabletten über Schwindel, Somnolenz und Erschöpfung berichtet wurde. Der klinische

Zustand des Behandelten und das Nebenwirkungsprofil der Apretude-Tabletten sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Behandelten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in HPTN-083 waren: Kopfschmerzen (17 %) und Diarrhö (14 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in HPTN-084 waren: Kopfschmerzen (23 %) und erhöhte Transaminase (19 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen für Cabotegravir wurden aus den klinischen Phase-III-Studien HPTN-083 und HPTN-084 und aus Erfahrungen nach Markteinführung ermittelt. In der HPTN-083-Studie war die mediane Therapiedauer mit verblindeter Studienmedikation 65 Wochen und 2 Tage (1 Tag bis 156 Wochen und 1 Tag), mit einer Cabotegravir-Exposition von insgesamt 3 231 Personenjahren. In der HPTN-084-Studie war die mediane Therapiedauer mit verblindeter Studienmedikation 64 Wochen und 1 Tag (1 Tag bis 153 Wochen und 1 Tag), mit einer Cabotegravir-Exposition von insgesamt 2 009 Personenjahren.

Die Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen und Jugendlichen für Cabotegravir ermittelt wurden, sind in Tabelle 3 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion* ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnorme Träume Schlaflosigkeit Depression Angst
	Gelegentlich	Suizidversuch ⁴ ; Suizidgedanken ⁴ (insbesondere bei Personen mit einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Häufig	Übelkeit Abdominalschmerz ¹ Flatulenz Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag ²
	Gelegentlich	Urtikaria* ⁴ Angioödem* ⁴

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber ³
	Häufig	Müdigkeit Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Transaminase
	Gelegentlich	Erhöhtes Gewicht Erhöhtes Bilirubin im Blut

¹ Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Schmerzen im Oberbauch und Abdominalschmerzen.

² Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.

³ Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Fieber und Wärmegefühl.

⁴ Diese Nebenwirkung wurde durch Erfahrungen nach der Markteinführung identifiziert. Die Häufigkeitskategorie basiert auf Personen, die in randomisierten klinischen Studien Cabotegravir erhielten.

* Siehe bitte Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gewichtszunahme

In HPTN-083 nahmen die Teilnehmer, die Cabotegravir erhielten, zu den Zeitpunkten Woche 41 und Woche 97 im Median 1,2 kg (Interquartilsabstand [Interquartile Range = IQR]: -1,0; 3,5; n = 1 623) bzw. 2,1 kg (IQR: -0,9; 5,9; n = 601) gegenüber dem Ausgangswert an Gewicht zu; die Teilnehmer in der Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC)-Gruppe nahmen im Median 0,0 kg (IQR: -2,1; 2,4; n = 1 611) bzw. 1,0 kg (IQR: -1,9; 4,0; n = 598) gegenüber dem Ausgangswert an Gewicht zu.

In HPTN-084 nahmen die Teilnehmer, die Cabotegravir erhielten, zu den Zeitpunkten Woche 41 und Woche 97 im Median 2,0 kg (Interquartilsabstand [Interquartile Range = IQR]: 0,0; 5,0; n = 1 151) bzw. 4,0 kg (IQR: 0,0; 8,0; n = 216) gegenüber dem Ausgangswert an Gewicht zu; die Teilnehmer in der Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC)-Gruppe nahmen im Median 1,0 kg (IQR: -1,0; 4,0; n = 1 131) bzw. 3,0 kg (IQR: -1,0; 6,0; n = 218) gegenüber dem Ausgangswert an Gewicht zu.

Änderungen der Laborwerte

Sowohl in HPTN-083 als auch in HPTN-084 wurden in den Cabotegravir- und TDF/FTC-Gruppen bei einem vergleichbaren Anteil an Teilnehmern erhöhte Lebertransaminasen-Werte (ALT/AST) beobachtet; die maximalen Erhöhungen nach Baseline waren überwiegend Grad 1 und 2. Die Anzahl der Teilnehmer in HPTN-083, die nach Baseline maximale ALT-Werte vom Grad 3 oder 4 aufwiesen, lag in der Cabotegravir-Gruppe bei 40 (2 %) bzw. 44 (2 %) in der TDF/FTC-Gruppe; die AST-Werte vom Grad 3 oder 4 lagen bei 68 (3 %) bzw. 97 (3 %). Die Anzahl der Teilnehmer in HPTN-084, die nach Baseline maximale ALT-Werte vom Grad 3 oder 4 aufwiesen, lag in der Cabotegravir-Gruppe bei 12 (< 1 %) bzw. 18 (1 %) in der TDF/FTC-Gruppe; die AST-Werte vom Grad 3 oder 4 lagen bei 15 (< 1 %) bzw. 14 (< 1 %).

Einige Teilnehmer der Cabotegravir- und TDF/FTC-Gruppen zeigten erhöhte AST- oder ALT-Werte als Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Studienmedikation führten. Die Anzahl der Teilnehmer der Cabotegravir- und TDF/FTC-Gruppen in HPTN-083, die die Behandlung aufgrund von erhöhtem ALT abbrachen betrug: 29 (1 %) bzw. 31 (1 %) und aufgrund von erhöhten AST-Werten 7 (< 1 %) bzw. 8 (< 1 %). Die Anzahl der Teilnehmer der Cabotegravir- und TDF/FTC-Gruppen in HPTN-084, die die Behandlung aufgrund von erhöhtem ALT abbrachen betrug: 12 (< 1 %) bzw. 15 (< 1 %) und es gab keine Abbrüche wegen erhöhten AST-Werten.

Jugendliche

Auf der Grundlage von Daten aus zwei offenen multizentrischen klinischen Studien mit 64 HIV-nicht-infizierten, gefährdeten Jugendlichen (unter 18 Jahre und einem Gewicht von ≥ 35 kg bei Studieneinschluss), die Cabotegravir erhielten, wurden keine neuen Sicherheitsbedenken im Vergleich zum Sicherheitsprofil bei Erwachsenen identifiziert, die Cabotegravir zur HIV-1-PrEP in den HPTN-083- und HPTN-084-Studien erhielten.

Auf der Grundlage einer Auswertung von Daten aus der MOCHA-Studie mit 23 HIV-infizierten Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Gewicht von ≥ 35 kg) zu Woche 16, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie als Hintergrundregime erhielten, wurden bei den Jugendlichen mit der Zugabe von oralem Cabotegravir gefolgt von Cabotegravir-Injektionen ($n = 8$) keine neuen Sicherheitsbedenken im Vergleich zum Sicherheitsprofil bei Erwachsenen unter einer Cabotegravir-Behandlung identifiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Apretude. Falls es zu einer Überdosis kommt, ist die Person unterstützend zu behandeln und bei Bedarf entsprechend zu überwachen.

Cabotegravir bindet im Plasma erwiesenermaßen stark an Proteine. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse die Ausscheidung des Arzneimittels aus dem Körper unterstützt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung, Integrase-Inhibitor, ATC-Code: J05AJ04.

Wirkmechanismus

Cabotegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

Cabotegravir zeigte eine antivirale Aktivität gegen Laborstämme vom Wildtyp-HIV-1 mit einer für die Reduktion der viralen Replikation um 50 % (EC_{50}) benötigten mittleren Cabotegravir-Konzentration von 0,22 nM in mononukleären Zellen des peripheren Bluts (PBMCs), 0,74 nM in 293T-Zellen und 0,57 nM in MT-4-Zellen. Cabotegravir zeigte antivirale Aktivität in Zellkultur gegen eine Serie von 24 klinischen HIV-1-Isolaten (3 in jeder Gruppe der M Subtypen A, B, C, D, E, F und G und 3 in Gruppe O) mit EC_{50} -Werten zwischen 0,02 nM und 1,06 nM für HIV-1. Die Cabotegravir- EC_{50} -Werte gegen 3 klinische HIV-2-Isolate reichten von 0,10 nM bis 0,14 nM.

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiviralen Arzneimitteln

Es waren keine Arzneimittel mit inhärenter Anti-HIV-Aktivität antagonistisch gegenüber der antiretroviralen Aktivität von Cabotegravir (*in-vitro*-Beurteilungen wurden in Kombination mit Rilpivirin, Lamivudin, Tenofovir und Emtricitabin durchgeführt).

In-vitro-Resistenz

Isolierung von Wildtyp-HIV-1 und Aktivität gegenüber resistenten Stämmen: Es wurden keine Viren mit > 10-facher Erhöhung der Cabotegravir-EC₅₀ während 112-tägiger Passage des Stammes III B beobachtet. Die folgenden Integrase(IN)-Mutationen traten nach Passage von Wildtyp-HIV-1 (mit T124A-Polymorphismus) unter Cabotegravir auf: Q146L (Fold-Change Range 1,3–4,6), S153Y (Fold-Change Range 2,8–8,4) und I162M (Fold-Change = 2,8). Wie oben erwähnt, stellt der Nachweis von T124A die Selektion einer bereits bestehenden Minderheitsvariante, die keine differentielle Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir aufweist, dar. Bei der Passage des Wildtyp-HIV-1-NL-432 über 56 Tage in Gegenwart von 6,4 nM Cabotegravir wurden keine Aminosäuresubstitutionen im Integrase-Bereich selektiert.

Unter den multiplen Mutanten wurde der höchste Fold-Change bei Mutanten beobachtet, die Q148K oder Q148R enthielten. Während bei E138K/Q148H eine 0,92-fache Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir nachgewiesen wurde, zeigte E138K/Q148R jedoch eine 12-fache Verminderung der Empfindlichkeit und E138K/Q148K eine 81-fache Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. G140C/Q148R und G140S/Q148R führten zu einer 22- bzw. 12-fachen Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. N155H beeinflusste die Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir nicht, N155H/Q148R führte jedoch zu einer 61-fachen Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Weitere multiple Mutanten mit FC zwischen 5 und 10 sind: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) und E92Q/N155H (FC = 5,3).

In-vivo-Resistenz

HPTN-083-Studie

In der Primäranalyse der Studie HPTN-083 traten 13 Infektionen im Cabotegravir-Arm und 39 Infektionen im Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC)-Arm auf. Im Cabotegravir-Arm ereigneten sich 5 Infektionen während der Anwendung von Cabotegravir PrEP-Injektionen, von denen 4 Teilnehmer die Injektionen termingerecht und 1 Teilnehmer eine Injektion außerplanmäßig erhielten. Fünf Infektionen traten ≥ 6 Monate nach der letzten Cabotegravir PrEP-Dosis auf. Drei Infektionen traten während der oralen Einleitungsphase auf.

Die HIV-Geno- und Phänotypisierung wurde beim ersten Besuch bei einer HIV-Viruslast von > 500 Kopien/ml versucht. Von den 13 Infektionen im Cabotegravir-Arm wiesen 4 Teilnehmer INSTI-Resistenzmutationen auf. Im TDF/FTC-Arm waren unter den 4 Teilnehmern mit NRTI-Resistenz (darunter 3 mit Multiklassenresistenz) 3 Fälle mit M184V/I und eine mit K65R.

Keiner der 5 Teilnehmer, die sich nach einer längeren Unterbrechung der Cabotegravir-Therapie infiziert haben, hatten INSTI-Resistenzmutationen. Bei einem der 5 Teilnehmer mit einer HIV-1-RNA von nur 770 Kopien/ml konnte weder ein Genotyp, noch ein Phänotyp bestimmt werden. Für einen der verbleibenden 4 Teilnehmer konnte kein Integrase-Phänotyp bestimmt werden. Die restlichen 3 Teilnehmer blieben gegenüber allen INSTIs empfindlich.

Drei Teilnehmer infizierten sich während der oralen Einleitungsphase bevor Sie Cabotegravir-Injektionen erhielten. Ein Teilnehmer mit nicht nachweisbaren Cabotegravir-Spiegeln im Plasma wies keine INSTI-Resistenzmutationen auf und war empfindlich gegenüber allen INSTIs. Zwei Teilnehmer mit nachweisbaren Cabotegravir-Spiegeln im Plasma hatten INSTI-Resistenzmutationen. Der erste Teilnehmer zeigte die INSTI-Resistenzmutationen E138E/K, G140G/S, Q148R und E157Q. Ein Integrase-Phänotyp konnte nicht bestimmt werden. Der zweite Teilnehmer zeigte die INSTI-Resistenzmutationen E138A und Q148R. Dieses Virus war zwar gegenüber Cabotegravir resistent (Fold-Change = 5,92), jedoch empfindlich gegenüber Dolutegravir (Fold-Change = 1,69).

Fünf Teilnehmer infizierten sich mit HIV-1, trotz termingerechter Cabotegravir-Injektionen bei 4 Teilnehmern und einer verspäteten Injektion bei einem Teilnehmer. Zwei Teilnehmer hatten eine zu niedrige Viruslast für eine Analyse. Der dritte Teilnehmer hatte beim ersten Besuch mit nachweisbarer Viruslast (Woche 17) keine INSTI-Resistenzmutationen. 112 und 117 Tage später zeigte sich aber eine R263K Mutation. Während der Phänotyp 112 Tage später nicht bestimmt werden konnte, zeigte der Phänotyp am Tag 117, dass das Virus sowohl gegenüber Cabotegravir (Fold-Change = 2,32) als auch gegenüber Dolutegravir (Fold-Change = 2,29) empfindlich war. Der vierte Teilnehmer wies die INSTI-Resistenzmutationen G140A und Q148R auf. Der Phänotyp zeigte eine Resistenz gegenüber Cabotegravir (Fold-Change = 13), aber Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (Fold-Change = 2,09). Der fünfte Teilnehmer hatte keine INSTI-Resistenzmutationen.

Zusätzlich zu den 13 Infektionen mit HIV-1 war ein weiterer Teilnehmer zum Studieneinschluss HIV-1 infiziert und wies zu diesem Zeitpunkt keine INSTI-Resistenzmutationen auf; 60 Tage später wurden jedoch die INSTI-Resistenzmutation E138K und Q148K festgestellt. Ein Phänotyp konnte nicht bestimmt werden.

Nach der Primäranalyse wurde eine erweiterte retrospektive virologische Untersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der HIV-Infektionen besser zu charakterisieren. Infolgedessen wurde eine der 13 aufgetretenen Infektionen bei einem Teilnehmer, der pünktlich Cabotegravir-Injektionen erhielt, als prävalente Infektion eingestuft.

HPTN-084-Studie

In der Primäranalyse der Studie HPTN-084 traten 4 Infektionen im Cabotegravir-Arm und 36 Infektionen im TDF/FTC-Arm auf.

Im Cabotegravir-Arm traten 2 Infektionen während der Anwendung der Injektionen auf; ein Teilnehmer erhielt 3 Cabotegravir-Injektionen verspätet und beide Teilnehmer waren nicht-adhären unter oraler Cabotegravir-Einnahme.

Zwei Infektionen traten nach der letzten oralen Cabotegravir-Dosis auf; beide Teilnehmer waren nicht-adhären unter oraler Cabotegravir-Einnahme. Bei einem Teilnehmer fand der erste HIV-positive Besuch ungefähr 11 Wochen nach dem Studieneinschluss statt und beim anderen 57 Wochen nach Studieneinschluss.

Eine HIV-Genotypisierung wurde beim ersten Besuch mit einer Viruslast von > 500 Kopien/ml (erster Besuch mit nachweisbarer Viruslast) versucht. Bei 3 der 4 Teilnehmern des Cabotegravir-Arms lagen die Ergebnisse der HIV-Genotypisierung vor. Es wurden keine majoren INSTI-Resistenzmutationen festgestellt.

In der TDF/FTC-Gruppe lagen bei 33 der 36 Infektionen die Ergebnisse der HIV-Genotypisierung vor. Ein Teilnehmer wies eine majore NRTI-Mutation (M184V) auf; dieser Teilnehmer hatte zusätzlich eine NNRTI-Resistenz mit der Mutation K103N. Bei neun anderen Teilnehmern lag eine NNRTI-Resistenz vor (7 Teilnehmer hatten K103N allein oder mit E138A oder P225H; 1 Teilnehmer hatte K101E alleine; 1 Teilnehmer hatte E138K allein).

Nach der Primäranalyse wurde eine erweiterte retrospektive virologische Untersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der HIV-1-Infektionen besser zu charakterisieren. Infolgedessen wurde eine der 4 aufgetretenen HIV-1-Infektionen bei den Teilnehmern unter Cabotegravir-Gabe als prävalente Infektion eingestuft.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Cabotegravir für die PrEP wurde in zwei randomisierten (1:1), doppelblinden, multizentrischen, zweiarmigen, kontrollierten Studien ermittelt. Die Wirksamkeit von Cabotegravir wurde mit der täglichen oralen Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC) verglichen.

Die Teilnehmer, die in den Cabotegravir-Arm randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Cabotegravir-Tablette und einer Placebo-Tablette täglich für bis zu 5 Wochen, gefolgt von einer intramuskulären Cabotegravir-Injektion (i.m., eine einzelne 600 mg-Injektion zum Monat 1, 2 und danach alle 2 Monate) und einer Placebo-Tablette täglich. Die Teilnehmer, die in den TDF/FTC-Arm randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit der oralen Einnahme von täglich TDF 300 mg/FTC 200 mg und Placebo für bis zu 5 Wochen, gefolgt von einer oralen Einnahme von täglich TDF 300 mg/FTC 200 mg und einer Placebo-Injektion (i.m., 3 ml injizierbare Fettemulsion [20 %] zum Monat 1, 2 und danach alle 2 Monate).

HPTN-083-Studie

In der Nichtunterlegenheitsstudie HPTN-083 wurden 4 566 Cisgender-Männer und Transgender-Frauen, die Sex mit Männern haben, 1:1 randomisiert und erhielten bis zu Woche 153 entweder Cabotegravir (n = 2 281) oder TDF/FTC (n = 2 285) als verblindete Studienmedikation.

Zu Studienbeginn lag das mediane Alter der Teilnehmer bei 26 Jahren, 12 % waren Transgender - Frauen, 72 % waren nicht-kaukasisch, 67 % waren < 30 Jahre und < 1 % war über 60 Jahre alt.

Der primäre Endpunkt war die Rate an HIV-Inzidenzinfektionen unter den Teilnehmern, die der Cabotegravir-Gruppe (Tabletten und Injektionen) im Vergleich zur oralen TDF/FTC-Gruppe (korrigiert wegen vorzeitigem Behandlungsabbruch) zugeordnet wurden. Die Primäranalyse zeigte die Überlegenheit von Cabotegravir im Vergleich zu TDF/FTC mit einer 66 %igen Risikoreduktion für eine HIV-Inzidenzinfektion mit einer Hazard-Ratio von 0,34 (95 % KI: 0,18; 0,62); weitere Untersuchungen ergaben, dass eine der Infektionen unter Cabotegravir eine prävalente Infektion war, was zu einer Reduktion von 69 % des Risikos für eine Inzidenzinfektion im Verhältnis zu TDF/FTC führte (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Primärer Wirksamkeitsendpunkt der HPTN-083-Studie: Vergleich der Inzidenzraten an HIV-Infektionen während der Randomisierungsphase (mITT, erweiterte retrospektive virologische Untersuchungen)

	Cabotegravir (N = 2 278)	TDF/FTC (N = 2 281)	Überlegenheit (p-Wert)
Personenjahre	3 211	3 193	
HIV-1- Inzidenzinfektionen (Inzidenzrate pro 100 Personenjahre)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Hazard-Ratio (95 % KI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

¹Nach der Primäranalyse wurde eine erweiterte retrospektive virologische Untersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der HIV-Infektionen besser zu charakterisieren. Infolgedessen wurde eine der 13 Infektionen unter Cabotegravir-Gabe als prävalente Infektion eingestuft. Die ursprüngliche Hazard-Ratio (95 % KI) der Primäranalyse beträgt 0,34 (0,18; 0,62).

Die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen waren mit dem protektiven Gesamteffekt konsistent; eine geringere Inzidenzrate an HIV-1-Infektionen wurde bei den Studienteilnehmern, die der Cabotegravir-Gruppe zugeordnet wurden, im Vergleich zu den Teilnehmern in der TDF/FTC-Gruppe beobachtet (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Inzidenzrate an HIV-1-Infektionen nach Subgruppen der HPTN-083-Studie (mITT, erweiterte retrospektive virologische Untersuchungen)

Subgruppe	Cabotegravir Inzidenz pro 100 Personenja hre	Cabotegra vir Personenja hre	TDF/FTC Inzidenz pro 100 Personenja hre	TDF/FT C Personen jahre	HR (95 % KI)
Alter					
< 30 Jahre	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 Jahre	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08; 1,84)
Geschlecht					
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)
Ethnische Zugehörig keit					
Schwarz	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Nicht- schwarz	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Herkunftsl and					
US	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07; 0,60)
Lateinamer ika	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 = Männer, die Sex mit Männer haben

TGW = Transgender-Frauen, die Sex mit Männer haben

HPTN-084-Studie

In der Überlegenheitsstudie HPTN-084 wurden 3 224 Cisgender-Frauen 1:1 randomisiert und erhielten bis zu Woche 153 entweder Cabotegravir (n = 1 614) oder TDF/FTC (n = 1 610) als verblindete Studienmedikation.

Zu Studienbeginn lag das mediane Alter der Teilnehmer bei 25 Jahren, > 99 % waren nicht-kaukasisch, > 99% waren Cisgender-Frauen und 49 % waren < 25 Jahre alt, mit einem Höchstalter von 45 Jahren.

Der primäre Endpunkt war die Rate an HIV-Inzidenzinfektionen unter den Teilnehmern, die der Cabotegravir-Gruppe (Tabletten und Injektionen) im Vergleich zur oralen TDF/FTC-Gruppe (korrigiert wegen vorzeitigem Behandlungsabbruch) zugeordnet wurden. Die Primäranalyse zeigte die Überlegenheit von Cabotegravir im Vergleich zu TDF/FTC mit einer 88 %igen Risikoreduktion für eine HIV-1-Inzidenzinfektion mit einer Hazard-Ratio von 0,12 (95 % KI: 0,05; 0,31); weitere Untersuchungen ergaben, dass eine der Infektionen unter Cabotegravir-Gabe eine prävalente Infektion war, was zu einer Verminderung von 90 % des Risikos für eine HIV-1-Inzidenzinfektion im Verhältnis zu TDF/FTC führte (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Primärer Wirksamkeitsendpunkt der HPTN-084-Studie: Vergleich der Inzidenzraten an HIV-Infektionen während der Randomisierungsphase (mITT, erweiterte retrospektive virologische Untersuchungen)

	Cabotegravir (N = 1 613)	TDF/FTC (N = 1 610)	Überlegenheit (p-Wert)
Personenjahre	1 960	1 946	

HIV-1-Inzidenzinfektionen (Inzidenzrate pro 100 Personenjahre)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Hazard-Ratio (95 % KI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹Nach der Primäranalyse wurde eine erweiterte retrospektive virologische Untersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der HIV-1-Infektionen besser zu charakterisieren. Infolgedessen wurde 1 der 4 HIV-1-Infektionen bei Teilnehmern unter Cabotegravir-Gabe als prävalente Infektion eingestuft. Die ursprüngliche wegen vorzeitigem Behandlungsabbruch korrigierte Hazard-Ratio (95 % KI) der Primäranalyse beträgt 0,12 (0,05; 0,31).

Die Ergebnisse der vorab geplanten Subgruppenanalysen waren mit dem protektiven Gesamteffekt konsistent; eine geringere Inzidenzrate an HIV-1-Infektionen wurde bei den Studienteilnehmer, die der Cabotegravir-Gruppe zugeordnet wurden, im Vergleich zu den Teilnehmern in der TDF/FTC-Guppe beobachtet (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Rate an HIV-1-Inzidenzinfektionen nach Subgruppen der HPTN-084-Studie (mITT, erweiterte retrospektive virologische Untersuchungen)

Subgruppe	Cabotegravir Inzidenz pro 100 Personenjahre	Cabotegravir Personenjahre	TDF/FTC Inzidenz pro 100 Personenjahre	TDF/FTC Personenjahre	HR (95 % KI)
Alter					
< 25 Jahre	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 Jahre	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)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Apretude-Tabletten eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern unter dem Alter von 12 Jahren zur Prävention einer HIV-1-Infektion gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Cabotegravir ist bei gesunden und bei HIV-infizierten Studienteilnehmern vergleichbar (mit einer in allen Populationen beobachteten gleichen ADME). Die PK-Variabilität von Cabotegravir ist mäßig. In Phase-I-Studien bei gesunden Teilnehmern reichte die interindividuelle Variabilität (CV_b %) für AUC, C_{max} und C_{tau} von 26 % bis 34 %. Die intraindividuelle Variabilität (CV_w %) ist niedriger als die interindividuelle Variabilität.

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Einnahme von Cabotegravir einmal täglich bei Erwachsenen

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Orale Einleitungsphase ³	30 mg einmal täglich	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹ Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen Post-hoc-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für Probanden in den Phase-III-Studien.

² „tau“ ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die Einnahme.

³ Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase stellen den Steady-State dar.

Resorption

Cabotegravir wird nach der oralen Gabe schnell resorbiert, mit einer medianen T_{\max} von 3 Stunden nach der Einnahme der Tabletten. Bei einer einmal täglichen Dosierung wird der pharmakokinetische Steady-State nach 7 Tagen erreicht.

Cabotegravir kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Bioverfügbarkeit von Cabotegravir ist unabhängig vom Nahrungsinhalt: Bei Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt erhöhte sich die $AUC_{(0-\infty)}$ von Cabotegravir um 14 % und die C_{\max} um 14 % im Vergleich zum nüchternen Zustand. Diese Erhöhungen sind nicht klinisch signifikant.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cabotegravir ist noch nicht bestimmt.

Verteilung

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist Cabotegravir stark (> 99 %) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Nach der Einnahme von Tabletten betrug das mittlere erkennbare orale Verteilungsvolumen (V_z/F) im Plasma 12,3 l. Bei Menschen wurde V_c/F von Cabotegravir im Plasma auf 5,27 l und V_p/F auf 2,43 l geschätzt. Diese Volumenschätzungen zusammen mit der Annahme hoher Bioverfügbarkeit legen eine gewisse Verteilung von Cabotegravir im extrazellulären Raum nahe.

Cabotegravir ist nach Gabe einer einzelnen intramuskulären (i.m.) 600 mg-Injektion im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar, wie in einer Studie an gesunden Teilnehmern (n = 15) beobachtet wurde. Die medianen Cabotegravir-Konzentrationen zum Tag 3 (frühestmögliche PK-Gewebeprobe), welche über den *in-vitro*-PA-IC90 liegen, betragen 0,49 µg/ml im zervikalen Gewebe, 0,29 µg/ml in der zervikovaginalen Flüssigkeit, 0,37 µg/ml im vaginalen Gewebe, 0,32 µg/ml im rektalen Gewebe und 0,69 µg/ml in der rektalen Flüssigkeit.

In vitro war Cabotegravir kein Substrat des Organo-Anionen-Transporter-Polypeptids (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 oder des Organo-Kation-Transporters (OCT1).

Biotransformation

Cabotegravir wird primär durch UGT1A1 mit einer geringen UGT1A9-Komponente metabolisiert. Cabotegravir ist der im Plasma vorrangig zirkulierende Bestandteil und stellt > 90 % des gesamten Radiokarbons im Plasma dar. Nach einer oralen Einnahme bei Menschen wird Cabotegravir primär über den Stoffwechsel ausgeschieden. Die Elimination von unverändertem Cabotegravir über die Nieren ist niedrig (< 1 % der Dosis). 47 % der gesamten oralen Dosis wird als unverändertes Cabotegravir in den Fäzes ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies gänzlich oder teilweise auf das nicht resorbierte Arzneimittel oder die biliäre Ausscheidung des Glucuronid-Konjugats, das weiter abgebaut werden kann und dann die Stammverbindung im Darmlumen bildet, zurückzuführen ist. Cabotegravir wurde in duodenalen Gallenproben nachgewiesen. Der Glucuronid-Metabolit war ebenfalls in manchen, aber nicht in allen duodenalen Gallenproben vorhanden. 27 % der gesamten oralen Dosis wird über den Urin ausgeschieden, primär als Glucuronid-Metabolit (75 % der Radioaktivität im Urin, 20 % der Gesamtdosis).

Cabotegravir ist kein klinisch relevanter Inhibitor der folgenden Enzyme und Transporter: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 und UGT2B17, P-gp, BCRP, Gallensalzexportpumpe (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1, MATE 2-K, Multidrug-Resistance-Related-Protein (MRP) 2 oder MRP4.

Elimination

Cabotegravir hat eine durchschnittliche terminale Halbwertszeit von 41 Stunden und eine erkennbare Clearance (CL/F) von 0,21 l pro Stunde.

Polymorphismen

In einer Metaanalyse von gesunden und HIV-infizierten Studienteilnehmern, zeigten Teilnehmer mit UGT1A1-Genotypen, die einen schlechten Cabotegravir-Metabolismus bewirken, eine 1,3 bis 1,5-fache durchschnittliche Erhöhung der Steady-State-Cabotegravir-AUC, $-C_{max}$ und $-C_{tau}$ im Vergleich zu Teilnehmern mit Genotypen mit einem normalen Metabolismus über UGT1A. Diese Unterschiede werden nicht als klinisch relevant eingestuft. Für Patienten mit UGT1A1-Polymorphismen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Besondere Personengruppen

Geschlecht

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Geschlechts auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts nötig.

Ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis der ethnischen Zugehörigkeit nötig.

Body-Mass-Index (BMI)

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des BMI auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des BMI nötig.

Jugendliche

Populationspharmakokinetische Analysen aus dem Entwicklungsprogramm von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Exposition von Cabotegravir zwischen HIV-1-infizierten Jugendlichen und HIV-1-infizierten und nicht-infizierten Erwachsenen. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung für Jugendliche ≥ 35 kg nötig.

Tabelle 9: Prognostizierte pharmakokinetische Parameter nach oraler Einnahme von Cabotegravir einmal täglich bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (≥ 35 kg)

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Orale Einleitungsphase ^c	30 mg einmal täglich	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

^a Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf Simulationen aus PK-Populationsmodellen in einer virtuellen HIV-1-infizierten jugendlichen Population mit einem Gewicht von 35 – 156 kg.

^b „tau“ ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die orale Einnahme.

^c Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase stellen den Steady-State dar.

Die Pharmakokinetik und die Dosierungsempfehlungen für Cabotegravir bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren oder mit einem Gewicht von weniger als 35 kg sind noch nicht untersucht.

Ältere Menschen

Populationspharmakokinetische Analysen von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Alters auf die Exposition von Cabotegravir. Die pharmakokinetischen Daten für

Cabotegravir bei Personen > 65 Jahren sind begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min und ohne Dialyse) und entsprechenden gesunden Personen beobachtet. Für Personen mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (ohne Dialyse) ist keine Dosisanpassung notwendig. Cabotegravir wurde nicht an Dialyse-Patienten untersucht.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und entsprechenden gesunden Teilnehmern beobachtet. Bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

Bei *in-vitro*-Tests mit Bakterien und Säugerzellkulturen sowie einem *in-vivo*-Mikronukleustest an Nagern war Cabotegravir weder mutagen noch klastogen. Cabotegravir war in Langzeit-Studien an Mäusen und Ratten nicht karzinogen.

Studien zur Reproduktionstoxizität

Es wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität an Ratten nach oraler Verabreichung von Cabotegravir in Dosen bis zu 1 000 mg/kg/Tag (> 20-Fache der Exposition beim Menschen bei einer maximal empfohlenen oralen Dosis von 30 mg/Tag [MRHD]) beobachtet.

In einer embryofötalen Entwicklungsstudie traten keine unerwünschten Effekte nach einer oralen Verabreichung von Cabotegravir an trächtige Kaninchen in Dosen bis zu einer mütterlichen toxischen Dosis von 2 000 mg/kg/Tag (0,66-Fache der Exposition beim Menschen bei maximaler empfohlener humaner oraler Dosis [MRHD]) oder an trächtige Ratten in Dosen bis zu 1 000 mg/kg/Tag (> 30-Fache der Exposition beim Menschen bei oraler MRHD) auf. Bei Ratten wurden bei einer oralen Dosis von 1 000 mg/kg/Tag Veränderungen im Fötuswachstum (vermindertes Körpergewicht) beobachtet. Studien an trächtigen Ratten ergaben, dass Cabotegravir die Plazenta passiert und im fötalen Gewebe nachweisbar ist.

In prä- und postnatalen (PPN) Studien an Ratten rief Cabotegravir bei einer oralen Dosis von 1 000 mg/kg/Tag (> 30-Fache der Exposition beim Menschen bei oraler MRHD) reproduzierbar Geburtsverzögerungen sowie eine Erhöhung der Anzahl der Totgeburten und neonatalen Mortalität hervor. Eine niedrigere Cabotegravir-Dosis von 5 mg/kg/Tag (etwa 10-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei oraler MRHD) wurde nicht mit Geburtsverzögerungen oder neonataler Mortalität assoziiert. In Studien an Kaninchen und Ratten ergab sich bei der Geburt der Föten durch Kaiserschnitt kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Angesichts des Expositionsverhältnisses ist die Relevanz für den Menschen unbekannt.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die Auswirkungen einer täglichen Behandlung mit hohen Cabotegravir-Dosen wurde in Toxizitätsstudien bei wiederholter oraler Gabe an Ratten (26 Wochen) und Affen (39 Wochen) untersucht. Bei Ratten und Affen, die Cabotegravir oral in Dosen bis zu 1 000 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag erhielten, traten keine arzneimittelbedingten Nebenwirkungen auf.

In einer 14-tägigen und 28-tägigen Toxizitätsstudie bei Affen wurden gastrointestinale (GI) Wirkungen (Gewichtsverlust, Emesis, loser/wässriger Stuhl und mittelschwere bis schwere

Dehydratation) beobachtet; diese Effekte werden nicht als systemische Toxizität gesehen, sondern als Ergebnis der lokalen (oralen) Anwendung des Arzneimittels.

In einer 3-monatigen Studie bei Ratten wurden keine Nebenwirkungen und keine neuen Targetorgan-Toxizitäten beobachtet, wenn Cabotegravir monatlich subkutan (s.c.) (bis zu 100 mg/kg/Dosis), monatlich i.m. (bis zu 75 mg/kg/Dosis) oder wöchentlich s.c. (100 mg/kg/Dosis) appliziert wurde (> 49-Fache der Exposition beim Menschen bei MRHD von 600 mg i.m.).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hypromellose (E 464)
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus weißem HDPE (hochdichtem Polyethylen) verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen mit einem Polyethylen-beschichteten Hitzesiegel. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1760/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Depot-Injektionssuspension

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

Filmtabletten

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von APRETUDE in einem einzelnen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren.

Als Ergänzung zu den routinemäßigen Aktivitäten zur Risikominimierung zielen die Schulungsmaterialien darauf ab, die Risiken einer HIV-Serokonversion, der Resistenzentwicklung und Anwendungsfehler, einschließlich der Nichteinhaltung von Behandlungsmaßnahmen bei Personen, die APRETUDE einnehmen, zu minimieren, indem das Bewusstsein für diese Risiken geschärft wird und ein Leitfaden mit Informationen für Verordner und Risikopersonen zur Verfügung gestellt wird.

Der MAH muss sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen APRETUDE in den Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Risikopersonen, die APRETUDE erwartungsgemäß verschreiben und/oder anwenden, Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. erhalten:

- Leitfaden für Verordner
- Leitfaden für Risikopersonen
- Checkliste für Verordner
- Erinnerungskarte für Risikopersonen

Die Kerninformationen der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung für APRETUDE zur Präexpositionsprophylaxe (PrEP) sind im Folgendem aufgeführt.

Der Leitfaden für Verordner soll folgende Elemente enthalten:

- Detaillierte Informationen zur Anwendung von APRETUDE für die Präexpositionsprophylaxe als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion einschließlich weiterer HIV-1-Präventionsmaßnahmen (wie z. B. Kenntnis des HIV-1-Status, regelmäßige Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen, Verwendung von Kondomen).
- Erinnerung, dass APRETUDE nur zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Infektion bei nachweislich HIV-negativen Personen angewendet werden soll.
- Der HIV-negative Befund sollte während der Anwendung von APRETUDE zur Präexpositionsprophylaxe bei jedem nachfolgenden Injektionstermin erneut bestätigt werden.
- Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird, sollte der HIV-1-Status erneut bestätigt werden.
- Detaillierte Informationen zum möglichen Risiko einer Resistenzentwicklung gegenüber APRETUDE, wenn sich eine Person entweder vor bzw. während der Anwendung von APRETUDE oder nach Abbruch der APRETUDE-Behandlung mit HIV-1 infiziert.
- Die Wichtigkeit des unverzüglichen Beginns einer antiretroviralen Therapie (ART) bei Personen, bei denen eine HIV-1-Diagnose vermutet oder festgestellt wurde.
- APRETUDE allein stellt kein vollständiges antiretrovirales Behandlungsregime für die HIV-1-Therapie dar und bei einigen Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur APRETUDE anwendeten, entwickelten sich HIV-Resistenzmutationen.
- Erwägung alternativer nicht-langwirksamer Darreichungsformen einer PrEP nach Absetzen

der APRETUDE-Injektion für die betroffenen Personen mit anhaltendem Risiko einer HIV-Infektion, die innerhalb von 2 Monaten nach der letzten APRETUDE-Injektion begonnen werden sollten.

- Die Wichtigkeit einer regelmäßigen Beratung von Risikopersonen, das empfohlene APRETUDE-Dosierungsschema bzw. die APRETUDE-Injektionstermine strikt einzuhalten, um das Risiko einer HIV-1-Infektion und eine mögliche Resistenzentwicklung zu verringern.

Die Checkliste für Verordner soll an Untersuchungen und Beratungen zum Erst- und zu den Folgeterminen erinnern, einschließlich:

- den HIV-1-negativen Befund bei jedem nachfolgenden Injektionstermin erneut zu bestätigen, um eine mögliche Resistenzentwicklung gegenüber APRETUDE zu verringern.
- den HIV-1-Status erneut zu bestätigen, falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird.
- eine antiretrovirale Therapie (ART) bei Personen, bei denen eine HIV-1-Infektion vermutet oder eine HIV-1-Diagnose festgestellt wurde, unverzüglich zu beginnen.
- Risikopersonen dahingehend zu beraten, das empfohlene APRETUDE-Dosierungsschema bzw. die APRETUDE-Injektionstermine strikt einzuhalten, um das Risiko einer HIV-1-Infektion und eine mögliche Resistenzentwicklung zu verringern.
- zusammenzufassen und zu wiederholen, dass APRETUDE für die Präexpositionsprophylaxe Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion einschließlich weiterer HIV-1-Präventionsmaßnahmen (wie z. B. Kenntnis des HIV-1-Status, regelmäßige Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen, Verwendung von Kondomen) ist.
- alternative nicht-langwirksame Darreichungsformen einer PrEP nach Absetzen der APRETUDE-Injektion für die betroffenen Personen mit anhaltendem Risiko einer HIV-Infektion zu erwägen; der Beginn der Therapie sollte innerhalb von 2 Monaten nach der letzten APRETUDE-Injektion erfolgen.

Der Leitfaden für Risikopersonen soll die folgenden Elemente enthalten:

Wichtige Informationen für Risikopersonen vor, während und nach Absetzen der Anwendung von APRETUDE, sollten Folgendes enthalten:

- Voraussetzung, dass APRETUDE für die Präexpositionsprophylaxe Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion einschließlich weiterer HIV-1-Präventionsmaßnahmen (wie z. B. Kenntnis des HIV-1-Status, regelmäßige Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen, Verwendung von Kondomen) ist.
- Erinnerung, dass APRETUDE nur zur Reduktion des HIV-1-Infektionsrisikos bei nachweislich HIV-negativen Personen angewendet werden soll.
- Erneute Bestätigung des HIV-negativen Befunds während der Anwendung von APRETUDE zur Präexpositionsprophylaxe bei jedem nachfolgenden Injektionstermin.
- Wichtigkeit, den Arzt zu informieren, falls eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird.
- Information, dass APRETUDE allein kein vollständiges Behandlungsregime für die HIV-1-Therapie darstellt.
- Strikte Einhaltung des empfohlenen Dosierungsschemas bzw. der Injektionstermine, um das Risiko einer HIV-1-Infektion und eine mögliche Resistenzentwicklung zu verringern.
- Erwägung alternativer nicht-langwirksamer Darreichungsformen einer PrEP nach Absetzen von APRETUDE, wenn ein anhaltendes Risiko einer HIV-Infektion besteht.

Die Erinnerungskarte für Risikopersonen soll die folgenden Elemente enthalten:

- Das Datum des nächsten APRETUDE-Injektionstermins der Person
- Hinweis, das empfohlene Dosierungsschema bzw. die Injektionstermine strikt einzuhalten, um das Risiko einer HIV-1-Infektion und eine mögliche Resistenzentwicklung zu verringern.
- Erinnerung, dass APRETUDE für die Präexpositionsprophylaxe Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion einschließlich weiterer HIV-1-Präventionsmaßnahmen

(wie z. B. Kenntnis des HIV-1-Status, regelmäßige Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen, Verwendung von Kondomen) ist.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 600 MG INJEKTION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apretude 600 mg Depot-Injektionssuspension
Cabotegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol, Polysorbat 20, Macrogol und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension
Inhalt: 1 Durchstechflasche
Inhalt: 25 Durchstechflaschen
3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Hier öffnen
Zur intramuskulären Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE – 600 MG INJEKTION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Apretude 600 mg Depot-Injektionssuspension
Cabotegravir
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apretude 30 mg Filmtabletten
Cabotegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cabotegravir (als Natriumsalz).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat (siehe Packungsbeilage für weitere Informationen).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1760/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

apretude

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT - TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apretude 30 mg Filmtabletten
Cabotegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cabotegravir (als Natriumsalz).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis
EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ViiV Healthcare BV

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1760/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Apretude 600 mg Depot-Injektionssuspension Cabotegravir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Apretude und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Apretude bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist Apretude anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Apretude aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Apretude und wofür wird es angewendet?

Apretude enthält den Wirkstoff Cabotegravir. Cabotegravir gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als *Integrase-Inhibitoren (INIs)* bezeichnet werden.

Apretude wird zur Vorbeugung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg angewendet, die ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Dies wird als **Präexpositionsprophylaxe (PrEP)** bezeichnet (siehe Abschnitt 2).

Es sollte in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken, wie der Verwendung von Kondomen, angewendet werden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Apretude bei Ihnen angewendet wird?

Apretude darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch** (*überempfindlich*) gegen Cabotegravir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **HIV-positiv** sind oder, wenn Sie nicht wissen, ob Sie HIV-positiv sind. Apretude kann nur helfen, das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern, bevor Sie infiziert werden. **Sie müssen sich** vor der Anwendung von Apretude **testen lassen**, um sicherzustellen, dass Sie HIV-negativ sind.
- wenn Sie **eines der folgenden Arzneimittel anwenden**:
 - *Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital* (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung gegen Krampfanfälle)
 - *Rifampicin oder Rifapentin* (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose).

Diese Arzneimittel reduzieren die Wirksamkeit von Apretude, indem sie die Menge von Apretude im Blut verringern.

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie glauben, dass einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, oder wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Anwendung von Apretude allein kann eine HIV-Infektion unter Umständen nicht verhindern.

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einer HIV-positiven Person oder durch Übertragung von infiziertem Blut verbreitet. Obwohl Apretude das Risiko einer Ansteckung verringert, können Sie sich auch während der Anwendung dieses Arzneimittels mit HIV anstecken.

Es sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden, um Ihr Ansteckungsrisiko mit HIV zu verringern:

- **Lassen Sie sich** auf andere sexuell übertragbare Infektionskrankheiten **testen**, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert. Diese Infektionen begünstigen eine Ansteckung mit HIV.
- **Verwenden Sie ein Kondom**, wenn Sie Oral- oder Geschlechtsverkehr haben.
- Nadeln oder anderes Injektions- oder Drogenbesteck dürfen nicht gemeinsam mit anderen Personen verwendet bzw. wiederverwendet werden.
- Verwenden Sie keine persönlichen Gegenstände, auf denen sich Blut oder Körperflüssigkeiten befinden könnten, gemeinsam mit anderen Personen (wie zum Beispiel Rasierklingen oder Zahnbürsten).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um das Risiko einer Ansteckung mit HIV weiter zu verringern.

Reduzieren Sie das Risiko einer Ansteckung mit HIV:

Es besteht das Risiko einer Resistenz gegen dieses Arzneimittel, wenn Sie sich mit HIV infizieren. Das bedeutet, dass das Arzneimittel eine HIV-Infektion nicht verhindern kann. Um dieses Risiko zu verringern und eine Ansteckung mit HIV vorzubeugen, ist es wichtig, dass Sie:

- **Ihre geplanten Termine einhalten**, um Ihre Apretude-Injektion zu erhalten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen Abbruch der Behandlung in Erwägung ziehen, da dies das Risiko einer Ansteckung mit HIV erhöhen kann. Wenn Sie Ihre Apretude-Injektion verspätet oder gar nicht mehr erhalten, müssen Sie andere Arzneimittel einnehmen oder Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um Ihr Risiko für eine HIV-Infektion und eine mögliche virale Resistenzentwicklung zu vermindern.
- **sich auf HIV testen lassen**, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert. Sie müssen sich regelmäßig einem Test unterziehen, um sicherzustellen, dass Sie während der Behandlung mit Apretude HIV-1 negativ bleiben.
- **umgehend Ihren Arzt informieren**, wenn Sie vermuten, sich mit HIV angesteckt zu haben (sie bekommen vielleicht grippeähnliche Beschwerden). Es werden möglicherweise weitere Tests durchgeführt, um sicherzustellen, dass Sie nach wie vor HIV-negativ sind.

Die Apretude-Injektion ist ein langwirksames Depot-Arzneimittel

Wenn Sie die Behandlung mit Apretude-Injektionen beenden, wird Cabotegravir bis zu einem Jahr oder länger nach Ihrer letzten Injektion in Ihrem Körper bleiben. **Dies ist jedoch nicht ausreichend, um Sie vor einer HIV-Infektion zu schützen.**

Es ist wichtig, dass Sie Ihre geplanten Termine einhalten, um Ihre Apretude-Injektion zu erhalten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen Abbruch der PrEP in Erwägung ziehen.

Wenn Sie die Behandlung mit Apretude-Injektionen beenden, müssen Sie möglicherweise andere Arzneimittel einnehmen oder andere Safer-Sex-Vorkehrungen treffen, um das Risiko für eine HIV-Infektion zu vermindern.

Lebererkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Probleme mit der Leber haben. Sie müssen vielleicht engmaschiger überwacht werden (*siehe auch „Gelegentliche Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4*).

Jugendliche

Ihr Arzt wird mit Ihnen vor oder während der Anwendung von Apretude über Ihre psychische Gesundheit sprechen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie psychische Probleme haben. Sie müssen vielleicht engmaschiger überwacht werden (*siehe auch Abschnitt 4*).

Allergische Reaktion

Apretude enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, die als *Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion)* bekannt ist. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Apretude erhalten.

➔ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern oder Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 35 kg nicht angewendet werden, da es an diesen Personen nicht untersucht wurde.

Anwendung von Apretude zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich anderer nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von Apretude beeinträchtigen oder sie können die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen. Apretude kann auch die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinträchtigen.

Apretude darf nicht gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet werden, die die Wirkung des Arzneimittels beeinträchtigen können (*siehe „Apretude darf nicht angewendet werden“ in Abschnitt 2*). Dazu gehören:

- *Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital* (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung gegen Krampfanfälle)
- *Rifampicin* oder *Rifapentin* (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie folgendes Arzneimittel anwenden:

- **Rifabutin** (zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose). Sie müssen möglicherweise öfter Apretude-Injektionen erhalten.
- ➔ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, dass Sie zusätzliche Kontrolluntersuchungen benötigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Apretude wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Die Auswirkung von Apretude auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger werden könnten, wenn Sie beabsichtigen schwanger zu werden oder, wenn Sie schwanger geworden sind.

Sagen Sie Ihre Termine zum Erhalt von Apretude nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Ihr Arzt wird den Nutzen für Sie und das Risiko für Ihr ungeborenes Kind abwägen, wenn Sie mit der Einnahme von Apretude beginnen oder diese fortsetzen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Apretude in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch möglich, dass Cabotegravir auch noch bis zu 12 Monate nach der letzten Apretude-Injektion in die Muttermilch übergehen kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Ihr Arzt wird den Nutzen und die Risiken des Stillens für Sie und Ihr Kind abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apretude kann Schwindelgefühle verursachen und andere Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Aufmerksamkeit beeinträchtigen.

➔ **Nehmen Sie nur dann am Straßenverkehr teil und bedienen Sie Maschinen, wenn Sie sich sicher sind, dass das Arzneimittel Sie nicht beeinträchtigt.**

3. Wie wird Apretude angewendet?

Dieses Arzneimittel wird als 600 mg-Injektion angewendet. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gibt Ihnen Apretude in einen Gesäßmuskel.

Sie müssen einen negativen HIV-Test haben, bevor bei Ihnen Apretude angewendet wird.

Sie werden Ihre erste und zweite Dosis von Apretude im Abstand von einem Monat erhalten. Nach Ihrer zweiten Dosis, erhalten Sie jeweils Apretude als einmalige Injektion alle zwei Monate.

Bevor Sie die Behandlung mit Apretude-Injektionen beginnen, können Sie und Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung zunächst mit Cabotegravir-Tabletten zu starten (die sogenannte *orale Einleitungsphase*). Die Einleitungsphase ermöglicht es Ihnen und Ihrem Arzt zu beurteilen, ob es angemessen ist, dass Sie Injektionen erhalten.

Wenn Sie entscheiden, die Behandlung mit Tabletten zu beginnen:

- sollten Sie eine 30 mg Apretude-Tablette einmal täglich für ungefähr einen Monat einnehmen.
- sollten Sie Ihre erste Injektion am gleichen Tag Ihrer letzten Tabletteneinnahme oder nicht später als drei Tage danach erhalten.
- erhalten Sie danach alle zwei Monate eine Injektion

Injektionsschema für die zweimonatliche Dosierung

Wann	Welches Arzneimittel
Erste und zweite Injektion im Abstand von einem Monat	Apretude 600 mg-Injektion
Ab der dritten Injektion alle zwei Monate	Apretude 600 mg-Injektion

Wenn Ihnen eine zu große Menge der Apretude-Injektion gegeben wird

Es ist unwahrscheinlich, dass bei Ihnen eine zu hohe Dosis angewendet wird, da Ihnen das Arzneimittel von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal injiziert wird. Wenn Sie dennoch Bedenken haben, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal und Sie werden bei Bedarf behandelt.

Wenn Sie eine Apretude-Injektion versäumen

Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Es ist wichtig, dass Sie zu Ihren geplanten Terminen erscheinen, um Ihre Injektion zu erhalten und das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern (siehe Abschnitt 2). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie darüber nachdenken, die Behandlung mit Apretude abzubrechen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie denken, dass Sie die vereinbarten Termine für Ihre Apretude-Injektion nicht wahrnehmen können. Ihr Arzt kann Ihnen möglicherweise empfehlen, stattdessen Cabotegravir-Tabletten einzunehmen, bis Sie wieder eine Apretude-Injektion erhalten können.

Brechen Sie die Apretude-Injektionen nicht ohne Empfehlung Ihres Arztes ab.

Lassen Sie sich die Apretude-Injektionen solange geben, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Anwendung nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an. Wenn Sie die Behandlung beenden und weiterhin ein Risiko für eine HIV-Infektion besteht, muss Ihr Arzt Ihnen innerhalb von zwei Monaten nach Ihrer letzten Apretude-Injektion eine Behandlung mit einem anderen PrEP-Arzneimittel verordnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Apretude enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, bekannt als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktionen*).

Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautausschlag
- erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen

➔ **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf.** Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Ihre Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Sie dazu anweisen, Apretude abzusetzen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Reaktionen an der Injektionsstelle:
 - sehr häufig: Schmerzen und Unwohlsein, eine Verhärtung (*Induration*) oder ein Knoten (*Knötchen*)
 - häufig: Rötung (*Erythem*), Jucken (*Pruritus*), Schwellung, Wärme, Taubheitsgefühl (*Gefühllosigkeit*) oder blaue Flecken (die Verfärbung oder eine Ansammlung von Blut unter der Haut umfassen können)
 - gelegentlich: Eiteransammlung (*Abszess*)
- Wärmegefühl (*Fieber*)

- Veränderungen der Leberfunktion (erhöhte Transaminasen), welche in Blutuntersuchungen erfasst wird

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Depression
- Angst
- abnorme Träume
- Schlafschwierigkeiten (*Schlaflosigkeit*)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit (*Nausea*)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Suizidversuch
- Suizidgedanken (insbesondere bei Personen, die zuvor eine Depression oder psychische Erkrankungen hatten)
- allergische Reaktion (*Überempfindlichkeitsreaktion*)
- Nesselsucht (*Urtikaria*)
- Schwellungen (*Angioödem*), manchmal im Gesicht oder Mundraum, die zu Atemnot führen können
- Schläfrigkeit (*Somnolenz*)
- Gewichtszunahme
- Schwindelgefühl während oder nach einer Injektion (*vasovagale Reaktion*). Dies kann zu Ohnmacht führen.
- Leberschaden (*Lebertoxizität*). Zu den Anzeichen gehören Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen, Appetitlosigkeit, Jucken, Druckschmerz im Magenbereich, Stuhl mit heller Färbung oder ungewöhnlich dunkler Urin.
- Anstieg des Biliburins im Blut, ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das bei Blutuntersuchungen erfasst wird

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, **wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Apretude aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“, verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal sind für die korrekte Aufbewahrung dieses Arzneimittels verantwortlich.

Nicht einfrieren.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Apretude enthält

Der Wirkstoff ist Cabotegravir.

Jede 3 ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mannitol (E 421)

Polysorbat 20 (E 432)

Macrogol (E 1521)

Wasser für Injektionszwecke

Wie Apretude aussieht und Inhalt der Packung

Cabotegravir ist eine weiße bis hellrosafarbene Suspension, die in einer braunen Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen und einer Aluminium-Versiegelung mit einem Schnappdeckel aus Plastik zur Verfügung steht.

Pharmazeutischer Unternehmer

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Niederlande

Hersteller

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

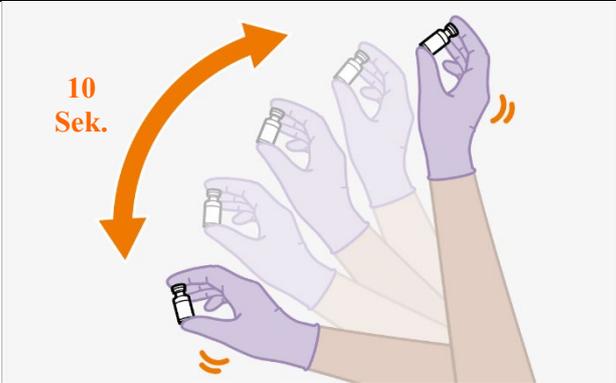
Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

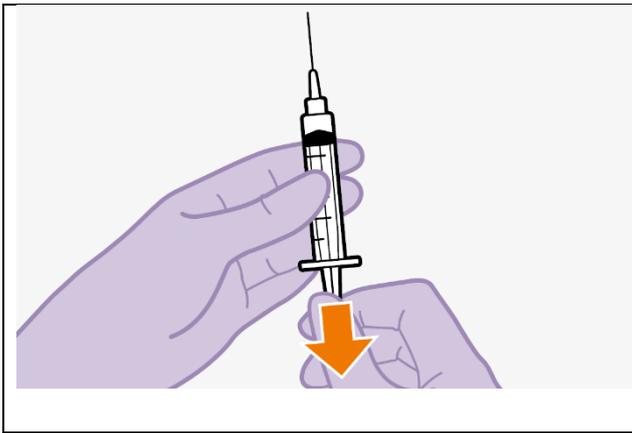
 <p>Apretude 600 mg Depot-Injektionssuspension Cabotegravir Zur intramuskulären Anwendung Hinweise zur Handhabung 3 ml</p>
<p>Überblick</p> <p>Bei jedem Behandlungstermin ist eine Injektion erforderlich; Cabotegravir 3 ml (600 mg).</p> <p>Cabotegravir ist eine Suspension, die nicht weiter verdünnt oder rekonstituiert werden muss.</p> <p>Cabotegravir ist ausschließlich als intramuskuläre Injektion anzuwenden. Sie muss gluteal angewendet werden.</p> <p>Hinweis: Die ventrogluteale Injektion wird empfohlen.</p>
<p>Informationen für die Aufbewahrung</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Lagerungsbedingungen sind auf der Packung angegeben. <p>Nicht einfrieren.</p>
<p>Zur Vorbereitung der Injektion</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 Luer-Lock Spritze (5 ml)• 1 Luer-Lock Aspirationsnadel oder Aspirationsgerät (um die Suspension aufzuziehen)

Zur Anwendung der Injektion

- 1 zusätzliche Luer-Lock Nadel (benutzen Sie eine Sicherheitsnadel, falls vorhanden) mit 23G und 38 mm

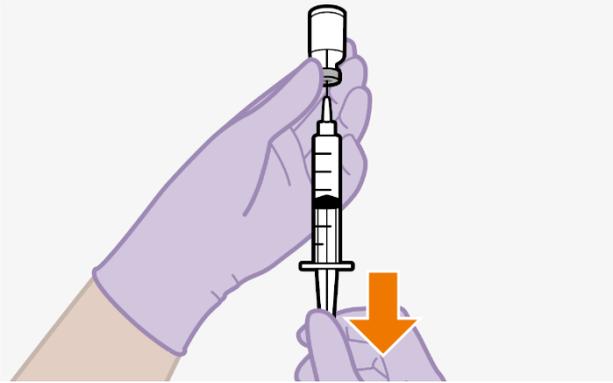
Berücksichtigen Sie den Körperbau des Patienten und wählen Sie entsprechend Ihres medizinischen Urteilsvermögens die geeignete Länge der Injektionsnadel aus.

Sie benötigen außerdem	
<ul style="list-style-type: none"> • unsterile Einmalhandschuhe • 2 Alkoholtupfer • 1 Mullkomresse • einen geeigneten Kanülenabwurfbehälter 	
Vorbereitung	
1. Durchstechflasche prüfen	
<p>Verfalldatum und Arzneimittel prüfen</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfen Sie das Verfalldatum. <p>Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prüfen Sie visuell den Inhalt der Durchstechflasche. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn Fremdkörper zu sehen sind. <p>Hinweis: Das Glas der Cabotegravir-Durchstechflasche ist braun.</p>
2. Kräftig schütteln	
<p>10 Sek.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Halten Sie die Durchstechflasche fest und schütteln Sie diese wie abgebildet 10 Sekunden kräftig. • Drehen Sie die Durchstechflasche um und prüfen Sie die Resuspension. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, schütteln Sie die Durchstechflasche erneut. • Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal. • Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche. • Wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab. <p>Der Gummistopfen darf mit nichts in Kontakt kommen, nachdem Sie ihn abgewischt haben.</p>
3. Spritze und Nadel vorbereiten	



- Bereiten Sie die Injektion weiter gemäß den nationalen Leitlinien vor.
- Beispiel: Befestigen Sie die Ansaugnadel an der Spritze.
- Es wird empfohlen, 1 ml Luft in die Spritze aufzuziehen, damit die erforderliche Menge Flüssigkeit aufgezogen werden kann.

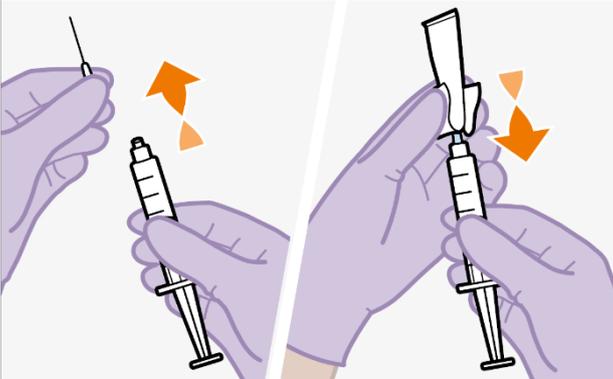
4. Dosis langsam aufziehen



- Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche um und ziehen Sie langsam soviel Flüssigkeit wie möglich in die Spritze auf. Möglicherweise ist dies mehr Flüssigkeit als der Dosis entspricht.

Hinweis: Prüfen Sie, ob die Suspension homogen aussieht und weiß bis hellrosafarben ist.

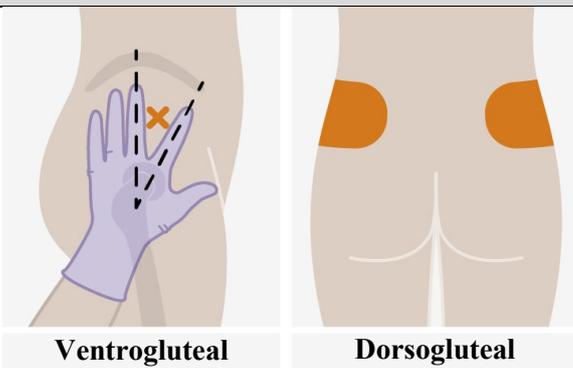
5. Injektionsnadel befestigen



- Öffnen Sie die Nadelverpackung teilweise, um die Nadelbasis freizusetzen.
- Halten Sie die Spritze senkrecht und drehen Sie die Spritze fest auf die Nadel.
- Befestigen Sie die Injektionsnadel.
- Entfernen Sie die Nadelverpackung von der Nadel.

Injektion

6. Injektionsstelle vorbereiten

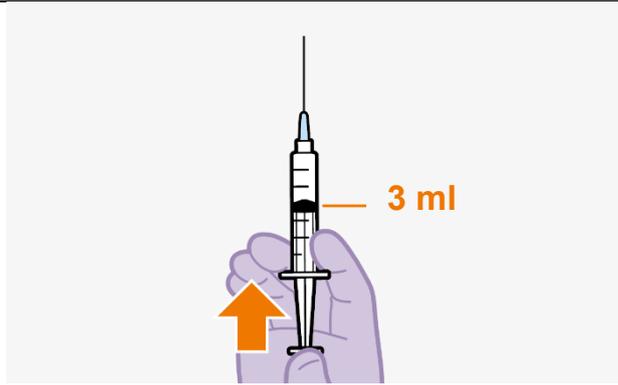


Die Injektionen müssen gluteal angewendet werden. Wählen Sie eine der folgenden Stellen für die Injektion:

- Ventrogluteal (empfohlen)
- Dorsogluteal (oberer äußerer Quadrant)

Hinweis: Nur zur intramuskulären Anwendung in den Glutealmuskel. **Nicht** intravenös injizieren.

7. Überschüssige Flüssigkeit entfernen



- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg.
- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben. Drücken Sie den Spritzenkolben bis zur Dosis von 3 ml, um zusätzliche Flüssigkeit und Luftbläschen zu entfernen.

Hinweis: Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut trocknen, bevor Sie fortfahren.

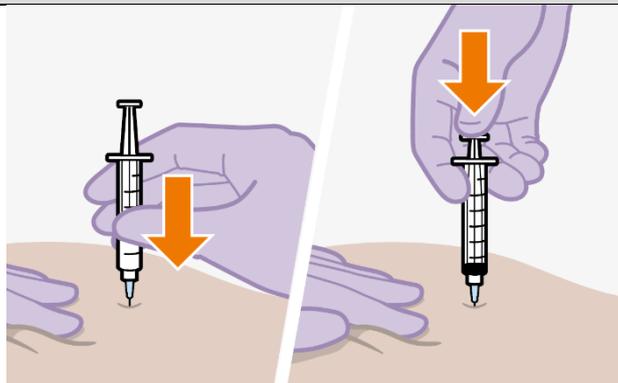
8. Haut dehnen



Benutzen Sie die Z-Track-Injektionstechnik, um das Austreten des Arzneimittels aus der Injektionsstelle zu minimieren.

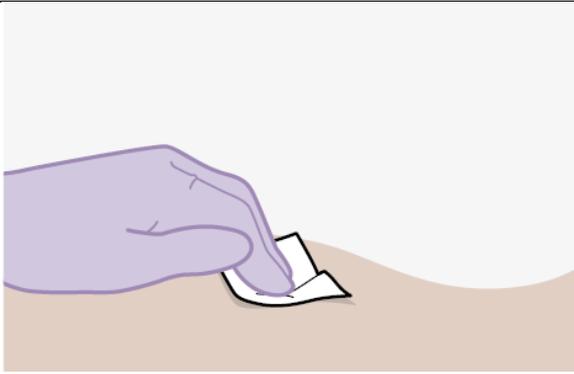
- Ziehen Sie die Haut an der Injektionsstelle um etwa 2,5 cm zur Seite.
- Halten Sie die Haut während der Injektion in dieser Position.

9. Dosis injizieren



- Führen Sie die Nadel vollständig oder tief genug ein, um den Muskel zu erreichen.
- Halten Sie immer noch die Haut gespannt und drücken Sie den Spritzenkolben langsam vollständig nach unten.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze leer ist.
- Ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie dann die gedehnte Haut sofort los.

10. Injektionsstelle prüfen



- Drücken Sie eine Mullkomresse auf die Injektionsstelle.
 - Im Falle einer Blutung kann ein kleines Pflaster verwendet werden.
 - Entsorgen Sie die gebrauchten Nadeln, Spritzen und Durchstechflaschen gemäß den örtlichen Gesundheits- und Sicherheitsverordnungen.
- ▮ Massieren Sie den Bereich **nicht**.

Fragen und Antworten

1. Wenn die Packung im Kühlschrank aufbewahrt wurde, ist es unbedenklich, die Durchstechflasche schneller auf Raumtemperatur zu erwärmen?

Sie sollten mindestens 15 Minuten warten, bevor Sie die Injektion geben, damit das Arzneimittel Raumtemperatur erreichen kann.

Die Durchstechflasche sollte die Raumtemperatur idealerweise auf natürlichem Weg erreichen. Sie können die Aufwärmzeit jedoch verkürzen, indem Sie die Flasche mit Ihren Händen erwärmen. Stellen Sie aber sicher, dass die Durchstechflasche die Temperatur von 30 °C nicht überschreitet.

Verwenden Sie keine andere Methode zum Erwärmen.

2. Wie lange kann das Arzneimittel in der Spritze verbleiben?

Sobald die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte die Injektion idealerweise so schnell wie möglich verwendet werden. Das Arzneimittel kann aber bis zu 2 Stunden in der Spritze verbleiben.

Wenn das Arzneimittel länger als 2 Stunden in der Spritze verbleibt, müssen die aufgezogene Spritze und die Nadel verworfen werden.

3. Warum muss ich Luft in die Durchstechflasche injizieren?

Durch das Injizieren von 1 ml Luft in die Durchstechflasche wird es einfacher, die Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ohne die Luft kann etwas Flüssigkeit wieder unbeabsichtigt in die Durchstechflasche zurückfließen, sodass eine geringere Menge als vorgesehen in der Spritze verbleibt.

4. Warum wird die ventrogluteale Injektion empfohlen?

Die ventrogluteale Injektion, d. h. in den Musculus gluteus medius, wird empfohlen, weil sich keine großen Nerven oder Blutgefäße an dieser Stelle befinden. Die dorsogluteale Anwendung, d. h. in den Musculus gluteus maximus, ist akzeptabel, wenn das medizinische Fachpersonal diese Stelle bevorzugt. Die Injektion sollte an keiner anderen Stelle angewendet werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Apretude 30 mg Filmtabletten

Cabotegravir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Apretude und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Apretude beachten?
3. Wie ist Apretude einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Apretude aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Apretude und wofür wird es angewendet?

Apretude enthält den Wirkstoff Cabotegravir. Cabotegravir gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als *Integrase-Inhibitoren (INIs)* bezeichnet werden.

Apretude wird zur Vorbeugung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg angewendet, die ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Dies wird als **Präexpositionsprophylaxe (PrEP)** bezeichnet (siehe Abschnitt 2).

Es sollte in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken, wie der Verwendung von Kondomen, angewendet werden.

Ihr Arzt kann Ihnen empfehlen, Apretude-Tabletten einzunehmen, bevor Sie zum ersten Mal eine Apretude-Injektion erhalten (die sogenannte *orale Einleitungsphase*, siehe Abschnitt 3).

Wenn Sie Apretude-Injektionen erhalten, aber nicht in der Lage sind, Ihre Injektion zu bekommen, kann Ihnen Ihr Arzt auch empfehlen, stattdessen Apretude-Tabletten einzunehmen, bis Sie wieder die Injektion erhalten können (siehe Abschnitt 3).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Apretude beachten?

Apretude darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** (*überempfindlich*) gegen Cabotegravir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **HIV-positiv** sind oder nicht wissen, ob Sie HIV-positiv sind. Apretude kann nur helfen, das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern, bevor Sie infiziert werden. **Sie müssen sich** vor der Einnahme von Apretude **testen lassen**, um sicherzustellen, dass Sie HIV-negativ sind.
- wenn Sie **eines der folgenden Arzneimittel anwenden**:
 - *Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital* (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung gegen Krampfanfälle)
 - *Rifampicin* oder *Rifapentin* (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose)

Diese Arzneimittel reduzieren die Wirksamkeit von Apretude, indem sie die Menge von Apretude im Blut verringern.

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie glauben, dass einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, oder wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Einnahme von Apretude allein kann eine HIV-Infektion unter Umständen nicht verhindern.

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einer HIV-positiven Person oder durch Übertragung von infiziertem Blut verbreitet. Obwohl Apretude das Risiko einer Ansteckung verringert, können Sie sich auch während der Einnahme dieses Arzneimittels mit HIV anstecken.

Es sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden, um Ihr Ansteckungsrisiko mit HIV zu verringern:

- **Lassen Sie sich** auf andere sexuell übertragbare Infektionskrankheiten **testen**, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert. Diese Infektionen begünstigen eine Ansteckung mit HIV.
- **Verwenden Sie ein Kondom**, wenn Sie Oral- oder Geschlechtsverkehr haben.
- Nadeln oder anderes Injektions- oder Drogenbesteck dürfen nicht gemeinsam mit anderen Personen verwendet bzw. wiederverwendet werden.
- Verwenden Sie keine persönlichen Gegenstände, auf denen sich Blut oder Körperflüssigkeiten befinden könnten, gemeinsam mit anderen Personen (wie zum Beispiel Rasierklingen oder Zahnbürsten).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um das Risiko einer Ansteckung mit HIV weiter zu verringern.

Reduzieren Sie das Risiko einer Ansteckung mit HIV:

Es besteht das Risiko einer Resistenz gegen dieses Arzneimittel, wenn Sie sich mit HIV infizieren. Das bedeutet, dass das Arzneimittel eine HIV-Infektion nicht verhindern kann. Um dieses Risiko zu verringern und eine Ansteckung mit HIV vorzubeugen, ist es wichtig, dass Sie:

- **Apretude-Tabletten jeden Tag einnehmen**, um Ihr Risiko zu verringern, nicht nur dann, wenn Ihrer Meinung nach ein Risiko für eine HIV-Infektion besteht. Lassen Sie keine Dosen von Apretude aus und unterbrechen Sie die Einnahme nicht. Das Auslassen von Dosen könnte Ihr Risiko einer Ansteckung mit HIV erhöhen.
- **sich auf HIV testen lassen**, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert. Sie müssen sich regelmäßig einem Test unterziehen, um sicherzustellen, dass Sie während der Einnahme von Apretude HIV-1 negativ bleiben.
- **umgehend einen Arzt informieren**, wenn Sie vermuten, sich mit HIV angesteckt zu haben

(sie bekommen vielleicht grippeähnliche Beschwerden). Es werden möglicherweise weitere Tests durchgeführt, um sicherzustellen, dass Sie nach wie vor HIV-negativ sind.

Lebererkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Probleme mit der Leber haben. Sie müssen vielleicht engmaschiger überwacht werden (*siehe auch „Gelegentliche Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4*).

Jugendliche

Ihr Arzt wird mit Ihnen vor oder während der Anwendung von Apretude über Ihre psychische Gesundheit sprechen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie psychische Probleme haben. Sie müssen vielleicht engmaschiger überwacht werden (*siehe auch Abschnitt 4*).

Allergische Reaktion

Apretude enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, die als *Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion)* bekannt ist. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Apretude einnehmen.

➔ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern oder Jugendlichen unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 35 kg nicht angewendet werden, da es an diesen Personen nicht untersucht wurde.

Einnahme von Apretude zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich anderer nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von Apretude beeinträchtigen oder sie können die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen. Apretude kann auch die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinträchtigen.

Apretude darf nicht gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln **angewendet werden**, die die Wirkung des Arzneimittels beeinträchtigen können (siehe „Apretude darf nicht eingenommen werden“ in Abschnitt 2). Dazu gehören:

- *Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital* oder *Phenytoin* (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung gegen Krampfanfälle)
- *Rifampicin* oder *Rifapentin* (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie folgendes Arzneimittel anwenden:

- **Antazida** (Arzneimittel zur Behandlung von Verdauungsstörungen und Sodbrennen). Antazida können den Wirkstoff in den Apretude-Tabletten davon abhalten, in Ihren Körper aufgenommen zu werden. **Nehmen Sie diese Arzneimittel 2 Stunden vor der Einnahme oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme von Apretude nicht ein.**

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, dass Sie zusätzliche Kontrolluntersuchungen benötigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um

Rat.

Schwangerschaft

Apretude wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Die Auswirkung von Apretude auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt: wenn Sie schwanger werden könnten, wenn Sie beabsichtigen schwanger zu werden oder, wenn Sie schwanger geworden sind. Ihr Arzt wird den Nutzen für Sie und das Risiko für Ihr ungeborenes Kind abwägen, wenn Sie mit der Einnahme von Apretude beginnen oder diese fortsetzen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Apretude in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Ihr Arzt wird den Nutzen und die Risiken des Stillens für Sie und Ihr Kind abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apretude kann Schwindelgefühle verursachen und andere Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Aufmerksamkeit beeinträchtigen.

➔ **Nehmen Sie nur dann am Straßenverkehr teil und bedienen Sie Maschinen**, wenn Sie sich sicher sind, dass das Arzneimittel Sie nicht beeinträchtigt.

Apretude enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Apretude enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Apretude einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen einen negativen HIV-Test haben, bevor Sie Apretude einnehmen.

Wenn Sie Ihre Behandlung mit Apretude-Injektionen beginnen, können Sie und Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung zunächst mit Cabotegravir-Tabletten in einer oralen Einleitungsphase zu starten. Dies ermöglicht es Ihrem Arzt, zu beurteilen, ob es angemessen ist, dass Sie Injektionen erhalten.

Wenn Sie entscheiden die Behandlung mit Tabletten im Rahmen einer oralen Einleitungsphase zu beginnen:

- sollten Sie eine 30 mg-Apretude-Tablette einmal täglich für ungefähr einen Monat einnehmen.
- **nach einem Monat Tabletteneinnahme**, sollten Sie Ihre erste Injektion am gleichen Tag Ihrer letzten Tabletteneinnahme oder nicht später als drei Tage danach erhalten.
- erhalten Sie danach alle zwei Monate eine Injektion

Behandlungsschema der oralen Einleitungsphase

Wann	Welches Arzneimittel
Monat 1	30 mg Apretude-Tablette (einmal täglich)
Zum Monat 2 und Monat 3	600 mg Apretude-Injektion (monatlich)
Ab Monat 5	600 mg Apretude-Injektion (zweimonatlich)

Wenn Sie Ihre Apretude-Injektion nicht erhalten können, kann Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, stattdessen Apretude-Tabletten einzunehmen, bis Sie wieder in der Lage sind, eine Injektion zu erhalten.

Wie sind die Tabletten einzunehmen?

Die Apretude-Tabletten sollten mit einer kleinen Menge Wasser eingenommen werden. Sie können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Nehmen Sie keine Antazida (Arzneimittel zur Behandlung von Verdauungsstörungen und Sodbrennen) 2 Stunden vor der Einnahme oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme der Apretude-Tablette ein, da diese die Resorption von Apretude-Tabletten in Ihren Körper stoppen und Apretude weniger wirksam machen können.

Wenn Sie eine größere Menge von Apretude eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Apretude-Tabletten eingenommen haben, **fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**; Sie werden bei Bedarf behandelt. Zeigen Sie Ihnen, falls möglich, die Flasche mit den Apretude-Tabletten.

Wenn Sie die Einnahme von Apretude vergessen

Wenn Sie dies innerhalb von 12 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit von Apretude bemerken, nehmen Sie die vergessene Tablette so schnell wie möglich ein. Wenn Sie es nach 12 Stunden bemerken, überspringen Sie diese Dosis und nehmen die nächste Dosis wie gewohnt ein.

Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich weniger als 4 Stunden nach der Einnahme von Apretude erbrechen, nehmen Sie eine weitere Tablette ein. Wenn Sie sich mehr als 4 Stunden nach der Einnahme von Apretude erbrechen, sollten Sie keine weitere Tablette bis zur nächsten geplanten Dosis einnehmen.

Brechen Sie die Einnahme von Apretude ohne Empfehlung Ihres Arztes nicht ab

Nehmen Sie Apretude solange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Einnahme nicht ab, bis Ihr Arzt Ihnen dazu rät.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Apretude enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, bekannt als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktionen*).

Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautausschlag
- erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen

➔ **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf.** Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Ihre Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Sie dazu anweisen, Apertude abzusetzen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Wärmegefühl (*Fieber*)
- Veränderungen der Leberfunktion (erhöhte Transaminasen), welche in Blutuntersuchungen erfasst wird

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Depression
- Angst
- abnorme Träume
- Schlafschwierigkeiten (*Schlaflosigkeit*)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit (Nausea)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Suizidversuch und Suizidgedanken (insbesondere bei Personen, die zuvor eine Depression oder psychische Erkrankungen hatten)
- allergische Reaktion (*Überempfindlichkeitsreaktion*)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Schwellungen (*Angioödem*), manchmal im Gesicht oder Mundraum, die zu Atemnot führen können
- Schläfrigkeit (*Somnolenz*)
- Gewichtszunahme
- Leberschaden (*Lebertoxizität*). Zu den Anzeichen gehören Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen, Appetitlosigkeit, Jucken, Druckschmerz im Magenbereich, Stuhl mit heller Färbung oder ungewöhnlich dunkler Urin.
- Anstieg des Bilirubins im Blut, ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das bei Blutuntersuchungen erfasst wird.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, **wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.** Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr

Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Apretude aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“, „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Apretude enthält

Der Wirkstoff ist Cabotegravir. Jede Tablette enthält 30 mg Cabotegravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Hypromellose (E 464)

Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

Wie Apretude aussieht und Inhalt der Packung

Apretude Filmtabletten sind weiße, ovale Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung „SV CTV“ versehen sind.

Die Filmtabletten sind in Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen verpackt.

Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Niederlande

Hersteller

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: +47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

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

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.