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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 60 mg Polysorbat 20 (E 432) 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** **oder** **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 Dosis von Cabotegravir (oder einer alternativen oralen PrEP-Therapie) 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 zu oralem Cabotegravir alternative PrEP-Therapie empfohlen.

Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Cabotegravir-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 oralem Cabotegravir (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 (Kreatinin-Clearance ≥ 60 bis < 90 ml/min), moderater (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 15 bis < 30 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 unbekannten 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 nachfolgendenden 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).

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Verabreichung berichtet.

Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cabotegravir sofort abgesetzt und eine alternative Form der PrEP in Betracht gezogen werden (falls erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Cabotegravir eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cabotegravir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

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, Gesichtsödem, 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 Zusammmenhang 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).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 20 (siehe Abschnitt 2), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, 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 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 µM) und OAT3 (IC_{50} = 0,41 µM). 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 „Cτ” die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Tabelle 3: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 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 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant oder umgekehrt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Apretude und Rilpivirin ist keine Dosisanpassung notwendig.
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antimykobakterielle Arzneimittel		
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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
		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 % Cτ ↓ 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. Nach Absetzen von Rifabutin beträgt das empfohlene Cabotegravir-Dosierungsschema 600 mg alle 2 Monate.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 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 gebährfähigen Alter

Frauen im gebährfähigen 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

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 – 1 000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Cabotegravir hin.

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 kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Während der Schwangerschaft ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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 %).

Die schwerwiegenden Hautreaktionen (SCARs) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Verabreichung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen[1]

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	**Häufigkeitskategorie**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnorme Träume Schlaflosigkeit Depression Angst
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (insbesondere bei Personen mit einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	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* Angioödem*
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber[5] Reaktionen an der Injektionsstelle[4] (Schmerzen[6] und Druckschmerz, Knötchen, Induration)
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle[4] (Schwellung, blaue Flecken, Rötung, Wärme, Pruritus, Anästhesie)

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
		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] Kann in seltenen Fällen zur vorübergehender Gangstörung führen.

* 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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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 (HPTN-083-01 und HPTN-084-01) mit 64 HIV-nicht-infizierten, gefährdeten Jugendlichen (mit 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 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 = 29) 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 IIIB 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 Aminosäurensubstitutionen 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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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

[1]Nach 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-Guppe 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 Personenjahre**	**Cabotegravir Personenjahre**	**TDF/FTC Inzidenz pro 100 Personenjahre**	**TDF/FTC Personenjahre**	**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 Zugehörigkeit					
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

[1]Nach 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 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 (CVb %) (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]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[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 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 $AUC_{(0\text{-}tau)}$- 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 Pharmakokinetikauf, 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 (Vz/F) im Plasma 12,3 l. Bei Menschen wurde Vc/F von Cabotegravir im Plasma auf 5,27 l und Vp/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, betrugen 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.

Kinder und Jugendliche
Populationspharmakokinetische Analysen aus dem Entwicklungsprogramm von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Cabotegravir-Exposition zwischen jugendlichen Teilnehmern und HIV-1-infizierten und nicht-infizierten Erwachsenen. Daher ist für Jugendliche mit einem Gewicht von ≥ 35 kg keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 10: 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)

		Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil)[1]		
Dosierphase	**Dosierungsschema**	**$AUC_{(0\text{-}tau)}$[2] (µg•h/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**C_{tau} (µg/ml)**
Orale Einleitungsphase[3] (optional)	30 mg einmal täglich	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Initiierungsphase[4]	600 mg i.m. Anfangsdosis	2 085 (1 056; 4 259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)

Injektion alle 2 Monate[5]	600 mg i.m. alle 2 Monate	5 184 (3 511; 7 677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

[1] Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf auf individuellen *Post-hoc*-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für die sowohl HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 147) mit einem Gewicht von 35,2 – 98,5 kg als auch für die nicht-HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 62) mit einem Gewicht von 39,9 – 167 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 $AUC_{(0\text{-}tau)}$- 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 (Kreatinin-Clearance ≥ 15 bis < 30 ml/min und ohne Dialyse) und entsprechenden gesunden Personen beobachtet. Für Personen mit leichter, moderater oder 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.

Schwangerschaft
Die Pharmakokinetik von Cabotegravir wurde in einer Teilgruppe von 75 Teilnehmerinnen der offenen Verlängerungsphase der Studie HPTN-084 untersucht, die während der Schwangerschaft weiterhin Cabotegravir-Injektionen zur Prävention erhielten. Die gesamten Cabotegravir-Talspiegelkonzentrationen waren im zweiten Trimenon um 31 % und im dritten Trimenon um 41 % vermindert im Vergleich zu den Werten vor der Schwangerschaft (siehe Tabelle 11). Die Reduktionen der ungebundenen Cabotegravir-Talspiegelkonzentrationen von 10 % im zweiten Trimenon und 13 % im dritten Trimenon waren jedoch statistisch nicht signifikant. Daher werden die Expositionsveränderungen während der Schwangerschaft als klinisch nicht relevant erachtet. Während der offenen Verlängerungsphase traten weder bei den 283 Schwangerschaften der Teilnehmerinnen, die während der Schwangerschaft Cabotegravir erhielten, noch bei ihren Säuglingen HIV-Serokonversionen auf.

Tabelle 11: Pharmakokinetische Parameter von Cabotegravir nach zweimonatlichen intramuskulären Injektionen während der Schwangerschaft

Parameter[a]	**Vor der Schwangerschaft (N = 75)**	**Erstes Trimenon (N = 74)**	**Zweites Trimenon (N = 75)**	**Drittes Trimenon (N = 72)**
C_{tau}, gesamt (µg/ml)	2,61 (1,70; 3,73)	2,44 (1,60; 3,78)	1,79 (1,19; 2,60)	1,55 (1,10; 2,22)
C_{tau}, ungebunden (ng/ml)	4,09 (2,54; 6,75)	4,41 (2,59; 7,46)	3,67 (2,33; 5,91)	3,60 (1,97; 6,51)

[a] Die Cabotegravir-Konzentrationen basieren auf beobachteten Daten aus der offenen Verlängerungsphase der Studie HPTN-084 und sind als geometrischer Mittelwert (10. und 90. Perzentil) dargestellt.

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: 15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://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).

Weiße, 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 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 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 Dosis von Cabotegravir (oder einer alternativen oralen PrEP-Therapie) 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 zu oralem Cabotegravir alternative PrEP-Therapie empfohlen.

Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Cabotegravir-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 (Kreatinin-Clearance ≥ 60 bis < 90 ml/min), moderater (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 15 bis < 30 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 unbekannten 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 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.

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Verabreichung berichtet.

Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cabotegravir sofort abgesetzt und eine alternative Form der PrEP in Betracht gezogen werden (falls erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Cabotegravir eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cabotegravir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

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, Gesichtsödem, 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 Zusammmenhang 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 µM) und OAT3 (IC_{50} = 0,41 µM). 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 „Cτ” die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Tabelle 2: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 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 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant oder umgekehrt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Apretude und Rilpivirin ist keine Dosisanpassung notwendig.
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern; die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antazida		
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).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
Antimykobakterielle Arzneimittel		
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 % Cτ ↓ 26 %	Rifabutin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Es ist keine Dosisanpassung notwendig.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 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 gebährfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 – 1 000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Cabotegravir hin.

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.

Apretude-Tabletten können während der Schwangerschaft eingenommen werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Während der Schwangerschaft ist keine

Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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 %).

Die schwerwiegenden Hautreaktionen (SCARs) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Verabreichung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 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*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnorme Träume Schlaflosigkeit Depression Angst
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (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* Angioödem*
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*
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.

* 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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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 (HPTN-083-01 und HPTN-084-01) mit 64 HIV-nicht-infizierten, gefährdeten Jugendlichen (mit 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 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 = 29) 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-EC_{50} während 112-tägiger Passage des Stammes IIIB 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 Aminosäurensubstitutionen 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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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 vespäteten 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 oraler Cabotegravir-Einnahme.

Zwei Infektionen traten nach der letzten oralen Cabotegravir-Dosis auf; beide Teilnehmer waren nicht-adhärent 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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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

[1]Nach 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-Guppe 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 Personenjahre**	**Cabotegravir Personenjahre**	**TDF/FTC Inzidenz pro 100 Personenjahre**	**TDF/FTC Personenjahre**	**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 Zugehörigkeit					
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 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

[1]Nach 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 (CVb %) für AUC, C_{max} und C_{tau} von 26 % bis 34 %. Die intraindividuelle Variabilität (CVw %) 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]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[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 (Vz/F) im Plasma 12,3 l. Bei Menschen wurde Vc/F von Cabotegravir im Plasma auf 5,27 l und Vp/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, betrugen 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.

Kinder und Jugendliche
Populationspharmakokinetische Analysen aus dem Entwicklungsprogramm von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Cabotegravir-Exposition zwischen jugendlichen

Teilnehmern und HIV-1-infizierten und nicht-infizierten Erwachsenen. Daher ist für Jugendliche mit einem Gewicht von ≥ 35 kg keine Dosisanpassung erforderlich.

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

		Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil)[a]		
Dosierphase	**Dosierungsschema**	**$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**C_{tau} (µg/ml)**
Orale Einleitungsphase[c]	30 mg einmal täglich	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

[a] Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen *Post-hoc*-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für die sowohl HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 147) mit einem Gewicht von 35,2 – 98,5 kg als auch für die nicht-HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 62) mit einem Gewicht von 39,9 – 167 kg.

[b] „tau" ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die orale Einnahme.

[c] Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase 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 (Kreatinin-Clearance ≥ 15 bis < 30 ml/min und ohne Dialyse) und entsprechenden gesunden Personen beobachtet. Für Personen mit leichter, moderater oder 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.

Schwangerschaft
Die Pharmakokinetik von Cabotegravir wurde in einer Teilgruppe von 75 Teilnehmerinnen der offenen Verlängerungsphase der Studie HPTN-084 untersucht, die während der Schwangerschaft weiterhin Cabotegravir-Injektionen zur Prävention erhielten. Die gesamten Cabotegravir-Talspiegelkonzentrationen waren im zweiten Trimenon um 31 % und im dritten Trimenon um 41 % vermindert im Vergleich zu den Werten vor der Schwangerschaft (siehe Tabelle 10). Die Reduktionen der ungebundenen Cabotegravir-Talspiegelkonzentrationen von 10 % im zweiten Trimenon und 13 % im dritten Trimenon waren jedoch statistisch nicht signifikant. Daher werden die Expositionsveränderungen während der Schwangerschaft als klinisch nicht relevant erachtet. Während der offenen Verlängerungsphase traten weder bei den 283 Schwangerschaften der Teilnehmerinnen, die während der Schwangerschaft Cabotegravir erhielten, noch bei ihren Säuglingen HIV-Serokonversionen auf.

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter von Cabotegravir nach zweimonatlichen intramuskulären Injektionen während der Schwangerschaft

Parameter[a]	Vor der Schwangerschaft (N = 75)	Erstes Trimenon (N = 74)	Zweites Trimenon (N = 75)	Drittes Trimenon (N = 72)
C_{tau}, gesamt (µg/ml)	2,61 (1,70; 3,73)	2,44 (1,60; 3,78)	1,79 (1,19; 2,60)	1,55 (1,10; 2,22)
C_{tau}, ungebunden (ng/ml)	4,09 (2,54; 6,75)	4,41 (2,59; 7,46)	3,67 (2,33; 5,91)	3,60 (1,97; 6,51)

[a] Die Cabotegravir-Konzentrationen basieren auf beobachteten Daten aus der offenen Verlängerungsphase der Studie HPTN-084 und sind als geometrischer Mittelwert (10. und 90. Perzentil) dargestellt.

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: 15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

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