



APRETUDE

แอฟริจูด

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

APRETUDE

2. ปริมาณและคุณสมบัติตัวยาลำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดครูปรี เคลือบฟิล์ม สีขาว ด้านหนึ่งมีตัวอักษร ‘SV CTV’ อีกด้านหนึ่งเรียบ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม แต่ละเม็ดประกอบด้วย cabotegravir 30 มก. (อยู่ในรูป cabotegravir sodium)

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด แบบออกฤทธิ์เนิ่น สีขาวถึงชมพูอ่อน

ขวดขนาด 3 มล. ประกอบด้วย cabotegravir 600 มก. (อยู่ในรูป cabotegravir free acid)

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มและยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม:

ยาเม็ด *APRETUDE* มีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันโรคก่อนการสัมผัสเชื้อ (Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP) ในระยะสั้น เพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV-1 ทางเพศสัมพันธ์ในผู้ที่มีความเสี่ยง ซึ่งมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 35 กก. (โปรดดู 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา)

สามารถใช้ยาเม็ด *APRETUDE* เพื่อ:

- เป็นยานำ โดยการรับประทาน (oral lead in) เพื่อประเมินความทนต่อยา cabotegravir ก่อนให้ยาฉีด *APRETUDE*
- ให้โดยการรับประทานสำหรับเป็นยาป้องกันโรคก่อนการสัมผัสเชื้อ (PrEP) ในผู้ที่ไม่สามารถฉีดยา *APRETUDE* ได้ตามกำหนด

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด:

ยานี้ *APRETUDE* มีข้อบ่งใช้สำหรับเป็นยาป้องกันโรคก่อนการสัมผัสเชื้อ (PrEP) เพื่อลดความเสี่ยงของการติดเชื้อ HIV-1 ทางเพศสัมพันธ์ในผู้ที่มีความเสี่ยง ซึ่งมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 35 กก. (โปรดดู 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา**ขนาดยา**

ก่อนที่จะเริ่มใช้ *APRETUDE* ผู้รับยาทุกรายต้องมีหลักฐานผลการตรวจ HIV-1 เป็นลบ ตามแนวปฏิบัติที่เหมาะสม

ก่อนเริ่มใช้ *APRETUDE* ผู้รับยาต้องได้รับการคัดเลือกอย่างรอบคอบว่าเป็นผู้ที่ยินยอมมารับยาตามกำหนด และควรให้คำแนะนำแก่ผู้รับยาถึงความสำคัญในการให้ความร่วมมือมารับยาตามกำหนดเพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV-1

วิธีการใช้ยา**ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม**

สามารถรับประทานยาเม็ด *APRETUDE* พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ *gluteus* เท่านั้น ห้ามฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ โปรดดูรายละเอียดของแต่ละขั้นตอนในการฉีดยาได้จากคำแนะนำในการใช้ยา (โปรดดู 6.6 คำแนะนำในการใช้ยา)

ควรคำนึงถึง BMI ของผู้รับยาแต่ละราย เพื่อเลือกขนาดความยาวของเข็มฉีดยาให้เพียงพอที่จะเข้าไปลึกถึงกล้ามเนื้อ *gluteus*

ผู้ใหญ่ วัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 35 กก.

แพทย์สามารถฉีด *APRETUDE* หลังจากได้ให้คำปรึกษาแก่ผู้รับยาแล้ว (โปรดดู ขนาดยาที่แนะนำในตารางที่ 2)

หรือ อาจให้ *APRETUDE* ชนิดรับประทาน เป็นยานำก่อนเริ่มให้ยาฉีด *APRETUDE* เพื่อประเมินความทนต่อ ยา *cabotegravir* (โปรดดู ตารางที่ 1)

ยานำชนิดรับประทาน (ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม)

กรณีที่ใช้ *APRETUDE* เป็นยานำโดยการรับประทาน แนะนำให้ใช้ *APRETUDE* ชนิดเม็ดสำหรับรับประทานล่วงหน้าประมาณ 1 เดือน (อย่างน้อย 28 วัน) ก่อนเริ่มให้ *APRETUDE* ชนิดฉีดเพื่อประเมินความทนต่อ ยา *cabotegravir*

ตารางที่ 1: กำหนดการให้ยานำชนิดรับประทาน

	ยานำชนิดรับประทาน
ยา	รับประทานเป็นเวลา 1 เดือน (อย่างน้อย 28 วัน) ก่อนเริ่มยาฉีด
<i>APREUDE</i>	ขนาด 30 มก. วันละ 1 ครั้ง

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด**การฉีดยาชุดเริ่มต้น**

ขนาดยาเริ่มต้นของ *APREUDE* ที่แนะนำสำหรับฉีด คือ 3 มล. (600 มก.) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 เข็ม หากมีการให้ยานำโดยการรับประทาน ควรวางแผนฉีดเข็มแรกในวันสุดท้ายของการรับประทานยานำ หรือภายใน 3 วันหลังจากนั้น

ในหนึ่งเดือนถัดมาควรให้ยาฉีดเข็มที่ 2 ในขนาด 3 มล. (600 มก.) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ อาจให้ยาฉีดเข็มที่สองก่อนหรือหลังวันที่กำหนดได้ไม่เกิน 7 วัน

การฉีดยาต่อเนื่อง

หลังจากฉีดยาเข็มที่ 2 ไปแล้ว ขนาดยา *APREUDE* ที่แนะนำสำหรับฉีดต่อเนื่องคือ 3 มล. (600 มก.) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 2 เดือน โดยอาจฉีดก่อนหรือหลังวันที่กำหนดได้ไม่เกิน 7 วัน

ตารางที่ 2: ขนาดยาที่แนะนำสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

	การฉีดยาชุดเริ่มต้น (ห่างกัน 1 เดือน)	การฉีดยาต่อเนื่อง (ห่างกัน 2 เดือน)
ผลิตภัณฑ์ยา	เริ่มต้นด้วยยาฉีด: เดือนที่ 1 และ 2 หรือ ฉีดยาหลังรับประทานยานำ: เดือนที่ 2 และ 3	2 เดือนหลังจากเริ่มยาช่วง เริ่มต้นเสร็จสิ้น และทุก 2 เดือน หลังจากนั้นเป็นต้นไป
<i>APREUDE</i>	3 มล. (600 มก.)	3 มล. (600 มก.)

การพลาดยา**ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม**

หากลืมรับประทานยา *APREUDE* ให้รับประทานยาทันทีที่นึกได้

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

แนะนำให้ฉีดยาตามกำหนดอย่างเคร่งครัด

ผู้ที่ไม่ได้ฉีดยาตามกำหนด ควรได้รับการประเมินทางคลินิก และตรวจเอชไอวีใหม่อีกครั้ง เพื่อให้แน่ใจว่ายังเหมาะสมในการกลับมาให้ยาสำหรับป้องกันโรคก่อนการสัมผัสเชื้อ (PrEP) โปรดคูตารางที่ 3 สำหรับคำแนะนำในการให้ยาภายหลังไม่ได้ฉีดยาตามกำหนด

หากไม่สามารถเลื่อนกำหนดฉีดยาให้อยู่ภายใน 7 วันนับจากวันกำหนดฉีดเดิม อาจรับประทานยาเม็ด APRETUDE (30 มก.) วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 เดือน เพื่อทดแทนการพลาดการฉีดยาตามกำหนด 1 เข็ม สำหรับการให้ยา PrEP โดยการรับประทานเป็นระยะเวลายาวนานมากกว่า 2 เดือน แนะนำให้ใช้สูตรการให้ยาแบบอื่นแทนการได้รับ APRETUDE ชนิดรับประทาน

การให้ยาสำหรับ PrEP โดยการรับประทานครั้งแรก ควรเริ่มหลังจากฉีด APRETUDE เข็มล่าสุดภายใน 2 เดือน (+/- 7 วัน) ควรกำหนดวันกลับมารับยาฉีดในวันสุดท้ายที่รับประทานยา หรือภายใน 3 วันหลังจากนั้น ตามคำแนะนำในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: การให้ยาฉีดหลังจากพลาดกำหนดฉีดยา หรือหลังจากให้ยาสำหรับ PrEP โดยการรับประทาน เพื่อทดแทนการฉีดยา

การพลาดยา	
ระยะเวลานับจากการฉีดครั้งสุดท้ายล่าสุด	คำแนะนำ
หากไม่ได้ฉีดยาเข็มที่ 2 และระยะเวลานับจากฉีดเข็มแรก คือ:	
≤2 เดือน	ฉีดยาขนาด 3 มล. (600 มก.) 1 เข็ม โดยเร็วที่สุด และฉีดยาต่อเนื่องตามกำหนดทุก 2 เดือน
>2 เดือน	ให้เริ่มต้นใหม่ด้วยการฉีดยาขนาด 3 มล. (600 มก.) 1 เข็ม ตามด้วยการฉีดยาเข็มที่สองขนาด 3 มล. (600 มก.) ในอีกหนึ่งเดือนถัดมา(*) จากนั้นฉีดยาต่อเนื่องตามกำหนดทุก 2 เดือน
หากไม่ได้ฉีดยาเข็มที่ 3 และเข็มถัดไปหลังจากนั้น และระยะเวลานับจากฉีดเข็มก่อนหน้า คือ:	
≤3 เดือน	ฉีดยา 3 มล. (600 มก.) 1 เข็ม โดยเร็วที่สุด และฉีดต่อเนื่องตามกำหนดการฉีดยาทุก 2 เดือน
>3 เดือน	ให้เริ่มต้นใหม่ด้วยการฉีดยาขนาด 3 มล. (600 มก.) 1 เข็ม ตามด้วยการฉีดยาเข็มที่สองขนาด 3 มล. (600 มก.) ในอีกหนึ่งเดือนถัดมา(*) จากนั้นฉีดยาต่อเนื่องตามกำหนดทุก 2 เดือน

(*): แนะนำให้เริ่มต้นยาฉีดเข็มแรก โดยห่างกัน 1 เดือน โดยไม่คำนึงว่าได้รับ APRETUDE ชนิดรับประทานหรือไม่ หากผู้ป่วยได้รับยา APRETUDE ชนิดรับประทานอยู่ ให้เริ่มยาฉีดในวันเดียวกับวันสุดท้ายที่ได้รับ APRETUDE ชนิดรับประทาน หรือภายใน 3 วันหลังจากนั้น

วัยรุ่นและเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ APRETUDE ในเด็กและวัยรุ่นที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 35 กก.

ผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ ยังมีข้อมูลจำกัดสำหรับการใช้ APRETUDE ในผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป (โปรดดู 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ประชากรกลุ่มพิเศษ)

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงรุนแรงและยังไม่จำเป็นต้องฟอกไต (โปรดดู 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ประชากรกลุ่มพิเศษ)

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง (Child-Pugh score A หรือ B) ยังไม่มีการศึกษาการใช้ APRETUDE ในผู้ที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh score C) (โปรดดู 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ประชากรกลุ่มพิเศษ)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ APRETUDE PrEP ใน:

- ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา APRETUDE หรือตัวยาไม่สำคัญอื่นใดที่เป็นส่วนประกอบของสูตรยาเม็ดหรือยาฉีด
- กำลังได้รับยา rifampicin, rifapentine, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine และ oxcarbazepine
- ผลตรวจ HIV-1 เป็นบวก

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา

มาตรการทั้งหมดสำหรับการป้องกันการติดเชื้อ HIV-1

APRETUDE มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ HIV-1 ได้ไม่เสมอไป (โปรดดู ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก) ยังไม่ทราบระยะเวลาที่จะเริ่มให้ผลป้องกันโรคหลังจากเริ่มยา APRETUDE

ควรใช้ APRETUDE เป็นส่วนหนึ่งในมาตรการทั้งหมดที่ใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HIV-1 ซึ่งรวมถึงวิธีการอื่น ๆ ในการป้องกัน HIV-1 (เช่น การรับทราบสถานะของ HIV-1, การตรวจหาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ อย่างสม่ำเสมอ, การใช้ถุงยางอนามัย)

ควรใช้ APRETUDE เพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV-1 ในผู้ที่ได้รับการยืนยันผลตรวจ HIV เป็นลบเท่านั้น (โปรดดู 4.3 ข้อห้ามใช้) ในระหว่างที่ใช้ APRETUDE เพื่อป้องกันโรคก่อนการสัมผัสเชื้อ ผู้ที่ได้รับยา

ควรได้รับการตรวจยืนยันเป็นระยะว่าไม่ได้ติดเชื้อ HIV (ตามแนวปฏิบัติของแต่ละประเทศแต่ไม่เกิน 3 เดือน)

หากมีอาการทางคลินิกที่สอดคล้องกับการติดเชื้อไวรัสแบบเฉียบพลัน และสงสัยว่ามีการสัมผัสเชื้อ HIV-1 ในระยะเวลาที่ผ่านมาไม่นาน (<1 เดือน) ควรตรวจยืนยันผล HIV-1 อีกครั้ง

ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อ APRETUDE หากได้รับเชื้อ HIV-1 ไม่ว่าจะก่อนหรือระหว่างได้รับยา APRETUDE หรือหลังจากหยุดใช้ APRETUDE PrEP (โปรดดู คุณสมบัติการออกฤทธิ์เน้นของยาฉีด APRETUDE)

เพื่อลดโอกาสติดเชื้อดังกล่าว จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องประเมินซ้ำสำหรับผู้ที่มีเสี่ยงติดเชื้อ HIV และต้องทำการทดสอบเป็นระยะเพื่อยืนยันผลตรวจเชื้อ HIV ว่าเป็นลบ ผู้ที่สงสัยหรือได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ HIV-1 ควรเริ่มรับ ART ทันที

หลังจากหยุด APRETUDE ควรพิจารณาเลือก PrEP รูปแบบอื่น สำหรับผู้ที่ยังคงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV โดยเริ่มภายใน 2 เดือนหลังจากฉีด APRETUDE เข็มสุดท้าย

คุณสมบัติการออกฤทธิ์เน้นของยาฉีด APRETUDE

ความเข้มข้นของยา cabotegravir จากการฉีดอาจยังคงเหลืออยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ได้รับยาเป็นระยะเวลานาน (นานถึง 12 เดือนหรือนานกว่านั้น) ดังนั้น แพทย์จึงควรคำนึงถึงคุณลักษณะในการปลดปล่อยตัวยาแบบเน้นของ APRETUDE เมื่อหยุดยา (โปรดดู 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ, 4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร และ 4.9 การได้รับยาเกินขนาด)

ความสำคัญของการรับยาอย่างต่อเนื่อง

ผู้รับยาควรได้รับการเน้นย้ำเป็นระยะให้มารับยาฉีด APRETUDE ตามกำหนดอย่างเคร่งครัด เพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV-1 และความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจากยาตัวอื่นที่ยับยั้ง integrase ซึ่งปฏิกิริยาเหล่านี้จะทำให้เกิดผื่น อาการทั่วไปอื่น ๆ และบางครั้งอาจเกิดการทำงานผิดปกติของอวัยวะ รวมถึงการบาดเจ็บที่ตับ มีการใช้ APRETUDE เป็นยานานาชนิดรับประทานในการศึกษาวิจัยทางคลินิก เพื่อช่วยหาผู้ที่อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน แม้ว่าจนถึงปัจจุบันจะยังไม่พบปฏิกิริยาดังกล่าวจากยา APRETUDE แพทย์ยังคงต้องระมัดระวังและควรหยุดยา APRETUDE และยาต้องสงสัยอื่น ๆ ทันที หากเกิดอาการหรืออาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (ได้แก่ แต่ไม่จำกัดอยู่เพียงเท่านั้น ผื่นรุนแรง หรือผื่นพร้อมกับเป็นไข้ ครั่นเนื้อครั่นตัว เหนื่อยล้า ปวดกล้ามเนื้อหรือปวดข้อ ตุ่มพุ่มอง แผลในช่องปาก เยื่อตาอักเสบ หน้าบวม ตับอักเสบ

eosinophil ในเลือดสูง [eosinophilia] หรือการบวมใต้ชั้นผิวหนัง [angioedema]) ควรมีการติดตามภาวะทางคลินิก รวมถึงการติดตามเอนไซม์ตับ aminotransferase และให้การรักษาตามความเหมาะสม (โปรดดู 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา, 4.3 ข้อห้ามใช้ และ คุณสมบัติออกฤทธิ์เน้นของยาฉีด APRETUDE, การศึกษาวิจัยทางคลินิก)

ความเป็นพิษต่อตับ

มีรายงานความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ได้รับยา APRETUDE ทั้งผู้ที่มีประวัติ หรือผู้ไม่มีประวัติเป็นโรคตับมาก่อน (โปรดดู 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

ควรพิจารณาติดตามอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และควรหยุดยา APRETUDE หากได้รับการยืนยันว่าเกิดพิษต่อตับ และผู้รับยาควรได้รับการดูแลตามอาการบ่งชี้ทางคลินิก (โปรดดู คุณสมบัติการออกฤทธิ์เน้นของยาฉีด APRETUDE)

อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

ควรระมัดระวังการให้ APRETUDE ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาที่อาจมีผลทำให้ระดับยาในร่างกายลดลง (โปรดดู 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ผลของ cabotegravir ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาตัวอื่น

การทดลอง *in vivo* พบว่า cabotegravir ไม่มีผลต่อ midazolam ซึ่งเป็นตัวแทนของยาที่เมตาบอลิซึมด้วย CYP3A4 Cabotegravir ไม่มีผลทางคลินิกในการยับยั้งเอนไซม์และ transporter ต่อไปนี้: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 และ UGT2B17, P-gp, โปรตีนต้านมะเร็งเต้านม (BCRP), Bile salt export pump (BSEP), organic cation transporter (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug resistance protein (MRP) 2 หรือ MRP4

การทดลอง *in vitro* พบว่า cabotegravir ยับยั้ง organic anion transporter (OAT) 1 (IC₅₀ = 0.81 µM) และ OAT3 (IC₅₀ = 0.41 µM) อย่างไรก็ตาม จากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของสภาวะในร่างกาย (PBPK) ไม่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยากับ substrate ของ OAT ที่ความเข้มข้นของยาที่ใช้ทางคลินิก

การทดลอง *in vitro* พบว่า cabotegravir ไม่เหนี่ยวนำ CYP1A2, CYP2B6 หรือ CYP3A4

จากข้อมูลเหล่านี้และผลการศึกษานันตรายระหว่างยา จึงไม่คาดว่า cabotegravir จะส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์หรือ transporter เหล่านี้

จากการทดลอง *in vitro* และข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยาทางคลินิกไม่คาดว่า cabotegravir จะส่งผลต่อความเข้มข้นของยาต้านรีโทรไวรัสอื่น ๆ ซึ่งได้แก่ ยายับยั้งเอนไซม์ protease, ยายับยั้งเอนไซม์ nucleoside reverse transcriptase, ยายับยั้งเอนไซม์ non-nucleoside reverse transcriptase, ยายับยั้งเอนไซม์ integrase, ยายับยั้งไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ และ ibalizumab

ผลของยาอื่น ๆ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir

Cabotegravir ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซึมผ่าน UGT1A1 และบางส่วนผ่าน UGT1A9 คาดว่าผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารเหนี่ยวนำที่แรงให้ผลิต UGT1A1 หรือ UGT1A9 จะทำให้ความเข้มข้นของยา cabotegravir ในพลาสมาลดลง ส่งผลให้ยาไม่มีประสิทธิภาพ (โปรดดู 4.3 ข้อห้ามใช้)

การจำลอง PBPK แสดงให้เห็นว่าไม่มีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกหลังจากให้ยา cabotegravir ร่วมกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ UGT

การทดลอง *in vitro* พบว่า cabotegravir ไม่ใช่ substrate ของ OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 หรือ OCT1 Cabotegravir เป็น substrate ของ P-gp และ BCRP อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยาี้มีความสามารถในการซึมผ่านเซลล์ได้ดี จึงคาดว่า การดูดซึมไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อให้ร่วมกับสารยับยั้ง P-gp หรือ BCRP

ยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาของยาฉีด APRETUDE กับยาอื่น ๆ ข้อมูลอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ในตารางที่ 4 เป็นข้อมูลจากการศึกษา cabotegravir ชนิดรับประทาน

ตารางที่ 4: อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ cabotegravir หรือยาที่ให้ ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
ยายับยั้งเอนไซม์ Non-nucleoside Reverse Transcriptase: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirine ไม่ทำให้ความเข้มข้นของยา cabotegravir ในพลาสมาเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยายับยั้งเอนไซม์ Non-nucleoside Reverse Transcriptase: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirine ↔	Rilpivirine ไม่ทำให้ความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ หรือในทำนองเดียวกัน cabotegravir ไม่ทำให้ความเข้มข้นของ rilpivirine ในพลาสมาเปลี่ยนแปลงอย่างมี

	<p>AUC ↓ 1%</p> <p>C_{max} ↓ 4%</p> <p>C_T ↓ 8%</p>	<p>นัยสำคัญ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา cabotegravir หรือ rilpivirine เมื่อให้ยาร่วมกัน</p>
Rifampicin	<p>Cabotegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 59%</p> <p>C_{max} ↓ 6%</p>	<p>Rifampicin ลดความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจทำให้สูญเสียฤทธิ์ในการรักษา ห้ามใช้ยา cabotegravir ร่วมกับ rifampicin</p> <p>ยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการใช้ยา APRETUDE (รูปแบบยารับประทานและยาฉีด) ร่วมกับ rifampicin</p>
Rifapentine	<p>Cabotegravir ↓</p>	<p>Rifapentine อาจลดความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ จึงห้ามใช้ร่วมกัน</p>
Rifabutin	<p>Cabotegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 21%</p> <p>C_{max} ↓ 17%</p> <p>C_T ↓ 8%</p>	<p>ยาเม็ด APRETUDE:</p> <p>Rifabutin ไม่ทำให้ความเข้มข้นของยา cabotegravir ในพลาสมาเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา</p> <p>ยาฉีด APRETUDE:</p> <p>หากเริ่มใช้ rifabutin มาก่อนหรือใช้ร่วมกับยาฉีด APRETUDE เข็มแรก วิธีการให้ยา APRETUDE ที่แนะนำคือ ฉีดยา 3 มล. (600 มก.) เข็มแรก หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ ให้ฉีดเข็มที่ 2 ในขนาด 3 มล. (600 มก.) เป็นการฉีดชุดเริ่มต้น และฉีดเข็มถัดไปทุกเดือน トラブเท่าที่ยังได้รับ rifabutin</p> <p>เมื่อเริ่ม rifabutin ในช่วงฉีดเข็มที่ 2 ของการฉีดชุดเริ่มต้น หรือหลังจากนั้น แนะนำให้ฉีด 3 มล. (600 มก.) ทุกเดือน トラブเท่าที่ยังได้รับ rifabutin</p>

		หลังจากหยุดยา rifabutin แล้ว แนะนำให้ฉีด <i>APRETUDE</i> 3 มล. (600 มก.) ทุก 2 เดือน
ยากันชัก: Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	ยาเหล่านี้ย่นำให้เกิดเมตาบอลิซึม อาจลดความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมา อย่างมีนัยสำคัญ จึงห้ามใช้ร่วมกัน
ยาลดกรด (เช่น แมกนีเซียม แคลเซียม หรืออะลูมิเนียม)	Cabotegravir ↓	ยาเม็ด <i>APRETUDE</i> : การใช้ร่วมกับยาลดกรดอาจลดการดูดซึมของ cabotegravir ที่ให้ในรูปแบบรับประทาน และยังไม่มีการศึกษาในเรื่องนี้ แนะนำให้ใช้ยาลดกรดที่มี polyvalent cations อย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนหรือ 4 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน <i>APRETUDE</i> ยาฉีด <i>APRETUDE</i> : ไม่มีความเกี่ยวข้องกับอันตรกิริยาภายหลังการให้ยาฉีด
ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน: [Ethinyl estradiol (EE) และ levonorgestrel]	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir ไม่ทำให้ความเข้มข้นของ ethinyl estradiol และ levonorgestrel ในพลาสมาเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาคุมกำเนิดเมื่อให้ร่วมกับ <i>APRETUDE</i>

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า cabotegravir ไม่ส่งผลกระทบต่อภาวะการเจริญพันธุ์ของสัตว์ทดลองเพศผู้และเพศเมีย (โปรดดู ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก)

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

ข้อมูลของการใช้ *APRETUDE* ในสตรีมีครรภ์ยังมีอยู่อย่างจำกัด และยังไม่ทราบผลต่อการตั้งครรภ์ในมนุษย์

การศึกษาในหนู (rat) และกระต่ายที่ตั้งท้องพบว่า cabotegravir ไม่ทำให้เกิดทารกวิรูป แต่ทำให้การคลอดลูกช้าลง ซึ่งสัมพันธ์กับการรอดชีวิตที่ลดลงและจำนวนของลูกหนูที่อยู่รอดหลังคลอดลดลงเมื่อมีระดับยาในร่างกายสูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา (โปรดดู ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก) โดยยังไม่ทราบความเกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ในมนุษย์

ควรใช้ APRETUDE ในสตรีระหว่างตั้งครรภ์เฉพาะเมื่อคาดว่าประโยชน์ที่ได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์

หลังการฉีดยา 1 เข็ม อาจตรวจพบ cabotegravir ในระบบไหลเวียนโลหิตได้นานถึง 12 เดือนหรือนานกว่านั้น ดังนั้น จึงควรพิจารณาถึงโอกาสที่ทารกในครรภ์จะได้รับยาในระหว่างตั้งครรภ์ (โปรดดู 4.4 คำเตือน และข้อควรระวังในการใช้ยา)

การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง คาดว่า cabotegravir จะถูกขับออกในน้ำนมของมนุษย์ แม้ว่าจะยังไม่ได้รับการยืนยันในมนุษย์ และอาจมียา cabotegravir อยู่ในน้ำนมของมนุษย์นานถึง 12 เดือนหรือนานกว่านั้นภายหลังการฉีด APRETUDE เข็มสุดท้าย

แนะนำว่าสตรีควรให้นมบุตรเฉพาะเมื่อคาดว่าประโยชน์ที่ได้รับจะมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารก

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และการทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อตรวจสอบผลของ APRETUDE ต่อความสามารถในการขับขี่หรือความสามารถในการทำงานกับเครื่องจักร ควรคำนึงถึงภาวะทางคลินิกของผู้รับยาและข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ APRETUDE เมื่อพิจารณาถึงความสามารถในการขับขี่และการทำงานกับเครื่องจักรของผู้ที่รับยา

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ (ADR) ของ cabotegravir ได้มาจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 คือ HPTN 083 และ HPTN 084 พบว่าใน HPTN 083 มีค่ามัธยฐานของเวลาในการศึกษาผลิตภัณฑ์ที่นำมาวิจัยแบบปกปิดคือ 65 สัปดาห์และ 2 วัน (วันที่ 1 ถึง 156 สัปดาห์และ 1 วัน) โดยมีระดับยา cabotegravir ในร่างกายทั้งหมด 3,270 person years ใน HPTN 084 มีค่ามัธยฐานของเวลาในการศึกษาผลิตภัณฑ์ที่นำมาวิจัยแบบปกปิดคือ 64 สัปดาห์และ 1 วัน (วันที่ 1 ถึง 153 สัปดาห์และ 1 วัน) โดยมีระดับยา cabotegravir ในร่างกายทั้งหมด 1,920 person years

ADR ที่แสดงรายการด้านล่างเกิดจากยา cabotegravir ทั้งในรูปแบบรับประทานและแบบฉีด หากความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการศึกษาวิจัย HPTN 083 และ 084 ต่างกัน จะแสดงความถี่ที่สูงกว่า

ADR ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุดในการศึกษาวิจัย HPTN 083 ได้แก่ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด (82%) ปวดศีรษะ (17%) และท้องเสีย (14%)

ADR ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุดในการศึกษาวิจัย HPTN 084 ได้แก่ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด (38%) ปวดศีรษะ (23%) และเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น (19%)

ADR ที่พบในการศึกษาวิจัยเหล่านี้ซึ่งแสดงไว้ด้านล่างถูกจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA และตามความถี่ที่พบ โดยกำหนดความถี่ดังนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$), พบบ่อย ($\geq 1/100$ และ $< 1/10$), พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ และ $< 1/100$), พบน้อย ($\geq 1/10,000$ และ $< 1/1,000$) และพบน้อยมาก ($< 1/10,000$) รวมทั้งรายงานเดี่ยว

ตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์¹

ระบบอวัยวะของร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA	กลุ่มความถี่	อาการไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติทางจิตประสาท	พบบ่อย	ฝันผิดปกติ นอนไม่หลับ ซึมเศร้า
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบบ่อยมาก	ปวดศีรษะ
	พบบ่อย	เวียนศีรษะ
	พบไม่บ่อย	ง่วงนอน Vasovagal reactions (เป็นลมหมดสติ ซึ่งเป็นการตอบสนองจากการกลัวเข็มฉีดยา)
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	พบบ่อยมาก	ท้องเสีย
	พบบ่อย	คลื่นไส้ ปวดท้อง ² ท้องอืด อาเจียน
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	พบบ่อยมาก	Transaminase เพิ่มขึ้น ³
	พบไม่บ่อย	พิษต่อตับ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	พบบ่อย	ผื่น ³
ความผิดปกติของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน กล้ามเนื้อและกระดูก	พบบ่อย	ปวดกล้ามเนื้อ

ความผิดปกติทั่วไปและ ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา	พบบ่อยมาก	ไข้ ⁴ ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ³ (ปวดและกดเจ็บ เป็นก้อน บวมนูน)
	พบบ่อย	ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ³ (บวม ช้ำ แดง ร้อน คัน ชา) เหนื่อยล้า ครั่นเนื้อครั่นตัว
	พบบ่อย	ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ³ (ห่อเลือดหรือภาวะเลือด คั่ง ผิวหนังมีสีผิดปกติ เป็นหนอง)
การตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์	พบบ่อย	น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

¹ความถี่ของ AR ที่ระบุขึ้นอยู่กับเหตุการณ์ทั้งหมดที่ได้รับรายงาน และไม่ได้จำกัดเฉพาะเหตุการณ์ที่ผู้วิจัยพิจารณาว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับยาที่นำมาวิจัย เป็นอย่างน้อย

²อาการปวดท้อง รวมถึง กลุ่มอาการตาม MedDRA preferred term ซึ่งได้แก่ ปวดท้องส่วนบนและปวดท้อง

³ผื่น รวมถึง กลุ่มอาการตาม MedDRA preferred term ซึ่งได้แก่ ผื่น, ผื่นแดง, rash macular, rash maculo-papular, rash morbilliform, rash papular, ผื่นคัน

⁴ไข้ รวมถึง กลุ่มอาการตาม MedDRA system preferred term ซึ่งได้แก่ ไข้ ไข้หวัดตัวร้อน ซึ่งส่วนใหญ่อาการไข้มักได้รับรายงานภายใน 1 สัปดาห์หลังฉีดยา

⁵ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) ที่ระบุในตารางพบในอาสาสมัครตั้งแต่ 2 คนขึ้นไป

ปฏิกิริยาในบริเวณที่ฉีดยา

ในการศึกษา HPTN 083 มีอาสาสมัคร 2% หยุดยา cabotegravir เนื่องจากเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR)

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) 8,900 เหตุการณ์จากการฉีดยา 20,286 ครั้ง

อาสาสมัครทั้งหมด 2,117 รายได้รับยาฉีดอย่างน้อย 1 เข็ม ในจำนวนอาสาสมัคร 1,740 ราย (82%) ที่เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) อย่างน้อยหนึ่งเหตุการณ์ พบว่าความรุนแรงสูงสุดของปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) ที่ได้รับรายงาน คือ เล็กน้อย (ระดับ 1; 34% ของอาสาสมัคร), ปานกลาง (ระดับ 2; 46% ของอาสาสมัคร) หรือรุนแรง (ระดับ 3; 3% ของอาสาสมัคร) ไม่มีรายใดเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) Grade 4 โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) โดยรวม คือ 4 วัน สัดส่วนของอาสาสมัครที่รายงานการเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) ในแต่ละครั้งที่มาพบแพทย์และความรุนแรงจะลดลงเรื่อย ๆ ตามระยะเวลา

ในการศึกษา HPTN 084 ไม่มีอาสาสมัครที่ต้องหยุด cabotegravir เนื่องจากเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR)

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) 1,171 เหตุการณ์จากการฉีดยา 13,068 ครั้ง

อาสาสมัครทั้งหมด 1,519 ราย ได้รับยาชนิดอย่างน้อย 1 เข็ม ในจำนวนอาสาสมัคร 578 ราย (38%) ที่เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) อย่างน้อยหนึ่งเหตุการณ์ พบว่าความรุนแรงสูงสุดของปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) ที่ได้รับรายงาน คือ เล็กน้อย (ระดับ 1; 25% ของอาสาสมัคร), ปานกลาง (ระดับ 2; 13% ของอาสาสมัคร) หรือรุนแรง (ระดับ 3; <1 % ของอาสาสมัคร) ไม่มีรายใดเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) ระดับ 4 โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) โดยรวม คือ 8 วัน สัดส่วนของอาสาสมัครที่รายงานการเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ISR) ในแต่ละครั้งที่มาพบแพทย์และความรุนแรงจะลดลงเรื่อย ๆ ตามระยะเวลา

น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

ที่สัปดาห์ที่ 41 และ 97 อาสาสมัครในการศึกษา HPTN 083 ที่ได้รับยา cabotegravir มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 1.2 กก. (IQR -1.0, 3.5; n = 1,623) และ 2.1 กก. (IQR; -0.9, 5.9, n = 601) ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ที่อยู่ในกลุ่ม tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 0.0 กก. (IQR -2.1, 2.4, n = 1,611) และ 1.0 กก. (IQR; -1.9, 4.0 n = 598) ตามลำดับ

ที่สัปดาห์ที่ 41 และ 97 อาสาสมัครในการศึกษา HPTN 084 ที่ได้รับยา cabotegravir มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 2.0 กก. (IQR 0.0, 5.0; n = 1,151) และ 4.0 กก. (IQR; 0.0, 8.0, n = 216) ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ที่อยู่ในกลุ่ม tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 1.0 กก. (IQR -1.0, 4.0, n = 1,131) และ 3.0 กก. (IQR; -1.0, 6.0 n = 218) ตามลำดับ

การเปลี่ยนแปลงผลทางเคมีจากการตรวจในห้องปฏิบัติการ

ทั้งการศึกษา HPTN 083 และ HPTN 084 พบว่าอาสาสมัครในกลุ่ม cabotegravir และ TDF/FTC มีระดับเอนไซม์ตับ transaminases (ALT/AST) สูงขึ้นในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน และการเพิ่มขึ้นสูงสุดจากค่าเริ่มต้นส่วนใหญ่เป็นระดับ 1 และ 2 ในการศึกษา HPTN 083 จำนวนอาสาสมัครซึ่งมีระดับ ALT เพิ่มขึ้นสูงสุดที่ระดับ 3 หรือ 4 จากค่าเริ่มต้น ในกลุ่ม cabotegravir เทียบกับกลุ่ม TDF/FTC คือ 40 ราย (2%) เทียบกับ 44 ราย (2%) และระดับ AST เพิ่มขึ้นสูงสุดที่ระดับ 3 หรือ 4 จากค่าเริ่มต้น คือ 68 ราย (3%) เทียบกับ 79 ราย (3%) ตามลำดับ ในการศึกษา HPTN 084 จำนวนอาสาสมัครซึ่งมีระดับ ALT เพิ่มขึ้นสูงสุดที่ระดับ 3 หรือ 4 จากค่าเริ่มต้น ในกลุ่ม cabotegravir เทียบกับ TDF/FTC คือ 12 ราย (<1%) เทียบกับ 18 ราย (1%) และระดับ AST เพิ่มขึ้นสูงสุดที่ระดับ 3 หรือ 4 จากค่าเริ่มต้น คือ 15 ราย (<1%) เทียบกับ 14 ราย (<1%) ตามลำดับ

อาสาสมัครในกลุ่ม cabotegravir และ TDF/FTC เพียงไม่กี่รายที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยค่า AST หรือ ALT เพิ่มขึ้นจนต้องหยุดรับยาที่นำมาวิจัย ในการศึกษา HPTN 083 จำนวนอาสาสมัครในกลุ่ม cabotegravir เทียบกับกลุ่ม TDF/FTC ที่ต้องหยุดยาเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ ALT คือ 29 ราย (1%) เทียบกับ 31 ราย (1%) และเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ AST คือ 7 ราย (<1%) เทียบกับ 8 ราย (<1%) ตามลำดับ ในการศึกษา HPTN 084 จำนวนอาสาสมัครในกลุ่ม cabotegravir เทียบกับกลุ่ม TDF/FTC ที่ต้องหยุดยา

เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ ALT คือ 12 ราย (<1%) เทียบกับ 15 ราย (<1%) และไม่มีผู้ที่ต้องหยุดยาเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ AST

ประชากรเด็ก

จากข้อมูลการวิเคราะห์ในสัปดาห์ที่ 16 ของการศึกษา MOCHA ในวัยรุ่นที่ติดเชื้อ HIV 23 ราย (อายุอย่างน้อย 12 ปีและน้ำหนัก 35 กก. ขึ้นไป) ซึ่งได้รับ cART อยู่ก่อนแล้ว การเพิ่ม cabotegravir ชนิดรับประทาน และตามด้วยชนิดยาฉีด (n = 8) ไม่พบข้อกังวลด้านความปลอดภัยเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลด้านความปลอดภัยของการใช้ cabotegravir ในผู้ใหญ่ (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

ข้อมูลหลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด

ไม่มีข้อมูล

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการและอาการแสดง

ปัจจุบัน ยังไม่มีประสบการณ์เกี่ยวกับการได้รับยา APRETUDE เกินขนาด

การรักษา

ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการได้รับยา APRETUDE เกินขนาด หากได้รับยาเกินขนาด ผู้รับยาควรได้รับการดูแลรักษาตามอาการ โดยเฝ้าสังเกตอาการตามความจำเป็น อาจให้การรักษาเพิ่มเติมตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำของศูนย์พิษวิทยาแห่งชาติ ถ้ามี

เป็นที่ทราบกันดีว่า cabotegravir สามารถจับกับโปรตีนในกับพลาสมาได้สูง ดังนั้น การกำจัดยาออกจากร่างกายด้วยการฟอกเลือดจึงไม่น่าจะได้ผลมากนัก การดูแลกรณีได้รับยาฉีด APRETUDE เกินขนาด ควรคำนึงถึงระดับยาที่อยู่ในกระแสเลือดเป็นเวลานานหลังจากฉีดยา (โปรดดู 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ATC code

กลุ่มเภสัชบำบัด: ยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย, ยับยั้งเอนไซม์ integrase รหัส ATC: J05AJ04

กลไกการออกฤทธิ์

Cabotegravir ยับยั้งเอนไซม์ integrase ของเชื้อ HIV โดยจับกับตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของ integrase และปิดกั้นขั้นตอนการถ่ายโอนกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (DNA) ของเชื้อรีโทรไวรัส ซึ่งเป็นขั้นตอนที่จำเป็นสำหรับวงจรการเพิ่มจำนวนเชื้อ HIV

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ฤทธิ์ต้านไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง

Cabotegravir แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสต่อ HIV-1 สายพันธุ์ดั้งเดิมในห้องปฏิบัติการ โดยมีความเข้มข้นของ cabotegravir เฉลี่ยที่จำเป็นต่อการลดการจำลองแบบของไวรัสลง 50 เปอร์เซ็นต์ (EC50) อยู่ที่ 0.22 nM ในเซลล์เม็ดเลือดชนิดนิวเคลียสเดี่ยว (peripheral blood mononuclear cell, PBMC); ที่ 0.74 nM ใน 293T cell และที่ 0.57 nM ใน MT-4 cell ยา cabotegravir แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสต่อ HIV-1 ในเซลล์เพาะเลี้ยงซึ่งเก็บจากตัวอย่างทางคลินิกจำนวน 24 ตัวอย่าง (3 ตัวอย่างในแต่ละกลุ่มของ M clades A, B, C, D, E, F และ G; และ 3 ตัวอย่างในกลุ่ม O) โดยมี EC50 สำหรับ HIV-1 ตั้งแต่ 0.02 - 1.06 nM ค่า EC50 ของ cabotegravir ต่อเชื้อ HIV-2 ที่เก็บจากตัวอย่างทางคลินิก 3 ตัวอย่าง มีค่าตั้งแต่ 0.10 - 0.14 nM ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-2

ฤทธิ์ต้านไวรัสเมื่อให้ร่วมกับยาด้านไวรัสตัวอื่น ๆ

ไม่มียาด้าน HIV ตัวใดที่มีผลหักล้างฤทธิ์ต้านรีโทรไวรัสของ cabotegravir (ทำการประเมินผล *in vitro* โดยให้ร่วมกับ rilpivirine, lamivudine, tenofovir และ emtricitabine)

ผลของซีรัมและโปรตีนในซีรัมของมนุษย์

การศึกษา *in vitro* พบว่า IC50 ของ cabotegravir สูงขึ้น 408 เท่าในภาวะที่มีซีรัมของมนุษย์ 100% (คำนวณโดยวิธี extrapolation) และค่า IC50 (PA-IC50) ที่ปรับตามโปรตีนอยู่ที่ประมาณ 102 nM ใน MT4 cell

การคือยาเมื่อทดสอบ *in vitro*

การแยกเชื้อจาก HIV-1 สายพันธุ์ดั้งเดิม (wild type) และฤทธิ์ต่อสายพันธุ์ที่คือยา: ไม่พบไวรัสที่ต้องใช้ EC50 ของยา cabotegravir เพิ่มขึ้น >10 เท่า ในช่วงการทำ passage 112 วันของสายพันธุ์ IIB โดยพบการกลายพันธุ์ของ integrase (IN) ต่อไปนี้เกิดขึ้นหลังการทำ passage เชื้อ HIV-1 สายพันธุ์ดั้งเดิม (ที่มี T124A polymorphism) ในภาวะที่มี cabotegravir: Q146L (fold-change อยู่ในช่วง 1.3-4.6), S153Y (fold-change อยู่ในช่วง 2.8-8.4) และ I162M (fold-change = 2.8) ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น การตรวจหาการกลายพันธุ์ที่ T124A เป็นการคัดเลือกความปรวนแปรเล็กน้อยที่มีอยู่ก่อน โดยมีความไวต่อ cabotegravir ไม่เปลี่ยนแปลง ไม่พบการแทนที่กรดอะมิโนในส่วน of integrase ซึ่งถูกเลือกในการทำ passage เชื้อ HIV-1 NL432 สายพันธุ์ดั้งเดิม ในภาวะที่มี cabotegravir 6.4 nM ตลอดช่วงจนถึงวันที่ 56

ในสายพันธุ์กลายต่าง ๆ fold change สูงสุดพบในสายพันธุ์กลายที่ตำแหน่ง Q148K หรือ Q148R โดยตำแหน่ง E138K/Q148H ส่งผลให้ความไวต่อ cabotegravir ลดลง 0.92 เท่า แต่การกลายพันธุ์ที่ E138K/Q148K ส่งผลให้ความไวต่อ cabotegravir ลดลง 81 เท่า ในขณะที่การกลายพันธุ์ที่ G140C/Q148R และ G140S/Q148R ส่งผลให้ความไวต่อ cabotegravir ลดลง 22 และ 12 เท่า ตามลำดับ โดยการกลายพันธุ์ที่ N155H ไม่ได้

เปลี่ยนแปลงความไวต่อ cabotegravir แต่การกลายพันธุ์ที่ N155H/ Q148R ส่งผลให้ความไวต่อ cabotegravir ลดลง 61 เท่า

การคือยาเมื่อทดสอบ in vivo

การศึกษา HPTN 083

ในการวิเคราะห์การศึกษา HPTN 083 เบื้องต้นพบ incident infection 13 รายในกลุ่มที่ได้รับ cabotegravir และ 39 รายในกลุ่มที่ได้รับ tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) โดยพบ incident infection 5 ราย ระหว่างที่ได้รับยาชนิด cabotegravir เพื่อเป็น PrEP ซึ่งมี 4 รายฉีดขาดตรงกำหนด และ 1 รายฉีดขาดไม่ตรงกำหนด 1 ครั้ง; พบ incident infection 5 รายเกิดขึ้นในช่วง ≥ 6 เดือนหลังจากได้รับ cabotegravir PrEP ครั้งสุดท้าย; และพบ incident infection 3 รายเกิดขึ้นในช่วงรับประทานยานำ

ในการนัดแพทย์ครั้งแรกจะมีการตรวจ genotype และ phenotype ของ HIV เมื่อปริมาณไวรัส HIV >500 copies/mL จาก incident infection 13 รายในกลุ่มที่ได้รับ cabotegravir พบว่าอาสาสมัคร 4 ราย มีการกลายพันธุ์ที่คือต่อ INSTI สำหรับกลุ่มที่ได้รับ TDF/FTC พบว่าอาสาสมัคร 4 รายซึ่งคือต่อ NRTI (รวมถึง 3 รายที่มีการคือยาหลายกลุ่ม) รวมถึง 3 รายที่พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V/I และอีกหนึ่งรายที่พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K65R

อาสาสมัคร 5 รายที่ติดเชื้อหลังจากหยุดยา cabotegravir เป็นเวลานาน ไม่มีรายใดที่มีการกลายพันธุ์ที่คือต่อ INSTI โดยอาสาสมัคร 1 ใน 5 ราย ไม่สามารถหาทั้ง genotype หรือ phenotype ซึ่งอาสาสมัครมี HIV-1 RNA เพียง 770 copies/mL อาสาสมัครอีก 1 ใน 4 รายที่เหลือไม่สามารถตรวจ Integrase phenotype ได้ ในอาสาสมัครอีก 3 รายที่เหลือยังคงมีความไวต่อ INSTI ทุกตัว

อาสาสมัคร 1 รายจาก 3 รายที่ติดเชื้อในระยะรับประทายานำก่อนช่วงได้รับยาชนิด cabotegravir ไม่สามารถตรวจหาระดับ cabotegravir ในพลาสมา ไม่พบการกลายพันธุ์ที่คือต่อ INSTI และไวต่อ INSTI ทุกตัว อาสาสมัคร 2 รายที่สามารถตรวจหาระดับความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาพบว่ามี การกลายพันธุ์ที่คือต่อ INSTI โดยการกลายพันธุ์ที่คือต่อ INSTI พบที่ตำแหน่ง E138E/K, G140G/S, Q148R และ E157Q ในรายแรก ไม่สามารถหา phenotype ของ Integrase ได้ อาสาสมัครรายที่ 2 พบการกลายพันธุ์ที่คือต่อ INSTI ที่ตำแหน่ง E138A และ Q148R ไวรัสนี้คือต่อ cabotegravir (fold-change = 5.92) แต่ไวต่อยา dolutegravir (fold-change = 1.69)

อาสาสมัคร 5 รายที่ติดเชื้อ HIV-1 แม้มี 4 ราย ได้รับยาชนิด cabotegravir ตรงตามกำหนด และ 1 รายได้รับยาฉีดไม่ตรงกำหนด 1 ครั้ง พบว่าอาสาสมัคร 2 รายมีปริมาณไวรัสต่ำกว่าที่จะสามารถวิเคราะห์ได้ อาสาสมัครรายที่ 3 ไม่มีการกลายพันธุ์ที่คือต่อ INSTI ในการเข้ารับการตรวจไวรัสครั้งแรก (สัปดาห์ที่ 17) แต่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง R263K เมื่อผ่านไป 112 และ 117 วันต่อมา ในขณะที่ไม่สามารถหา phenotype เมื่อผ่านไป 112 วันต่อมา แต่วันที่ 117 วัน การตรวจ phenotype แสดงให้เห็นว่าไวรัสนี้ไวต่อทั้ง cabotegravir

(fold-change= 2.32) และ dolutegravir (fold-change=2.29) อาสาสมัครรายที่ 4 มีการกลายพันธุ์ที่ติดต่อ INSTI ที่ตำแหน่ง G140A และ Q148R การตรวจ phenotype พบว่าติดต่อ cabotegravir (fold-change=13) แต่ไวต่อยา dolutegravir (fold-change=2.09) อาสาสมัครรายที่ 5 ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ติดต่อ INSTI

นอกเหนือจาก incident infection 13 รายแล้ว มีอาสาสมัครอีก 1 รายที่ติดเชื้อ HIV-1 ในช่วงคัดเข้าแต่ในขณะนั้นไม่พบการกลายพันธุ์ที่ติดต่อ INSTI ใดๆก็ตาม 60 วันต่อมา พบการกลายพันธุ์ที่ติดต่อ INSTI ที่ตำแหน่ง E138K และ Q148K โดยไม่สามารถหา phenotype ได้

หลังการวิเคราะห์หลักได้ทำการทดสอบไวรัสแบบย้อนหลังเพิ่มเติมเพื่อให้สามารถระบุเวลาของการติดเชื้อ HIV ได้แม่นยำขึ้น ผลที่ได้คือ incident infection ของอาสาสมัคร 1 รายใน 13 รายที่ได้รับยาฉีด cabotegravir ตรงเวลา ถูกตัดสินว่าเป็น prevalent infection

การศึกษา HPTN 084

ในการวิเคราะห์การศึกษา HPTN 084 เบื้องต้นพบ incident infection 4 รายในกลุ่มที่ได้รับ cabotegravir และ 36 รายในกลุ่มที่ได้รับ TDF/FTC

ในกลุ่ม cabotegravir พบ incident infection 2 รายในช่วงระหว่างที่ได้รับยาฉีด cabotegravir โดย 1 รายฉีดยาลำช้า 3 ครั้ง และทั้งสองรายรับประทานยา cabotegravir ไม่สม่ำเสมอ

Incident infection 2 รายเกิดขึ้นหลังจากรับประทานยา cabotegravir ครั้งสุดท้าย โดยทั้งสองรายรับประทานยา cabotegravir ไม่สม่ำเสมอ การนัดหมายที่ตรวจพบการติดเชื้อ HIV ครั้งแรกของอาสาสมัคร 1 ราย คือ ประมาณ 11 สัปดาห์หลังจากถูกคัดเข้ากลุ่ม และ 57 สัปดาห์หลังจากถูกคัดเข้ากลุ่มสำหรับอีกหนึ่งราย หากมีปริมาณไวรัส HIV >500 c/mL ในการนัดแพทย์ครั้งแรก (การนัดหมายเพื่อตรวจหาไวรัสครั้งแรก) จะมีการพยายามตรวจหา genotype ของเอชไอวี ในกลุ่ม cabotegravir มีผลการตรวจ genotype ของ HIV ของอาสาสมัคร 3 รายใน 4 ราย ไม่พบการกลายพันธุ์หลักที่ติดต่อ INSTI

ในกลุ่ม TDF/FTC มีผลการตรวจ genotype ของ HIV ของอาสาสมัคร 33 รายจาก 36 รายที่มี incident infection โดยอาสาสมัคร 1 รายมีการกลายพันธุ์หลักที่ติดต่อ NRTI (M184V) และรายนี้ยังติดต่อ NNRTI โดยกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K103N อาสาสมัครอีก 9 รายมีการติดต่อ NNRTI (7 รายมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K103N แห่งเดียวหรือร่วมกับการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง E138A หรือ P225H; 1 รายมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K101E แห่งเดียว และ 1 รายมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง E138K แห่งเดียว)

หลังการวิเคราะห์เบื้องต้น ได้ทำการทดสอบไวรัสแบบย้อนหลังเพิ่มเติมเพื่อให้สามารถระบุเวลาของการติดเชื้อ HIV-1 ได้แม่นยำขึ้น ผลที่ได้คือ incident infection ของอาสาสมัคร 1 รายใน 4 รายซึ่งได้รับ cabotegravir ถูกตัดสินว่าเป็นการติดเชื้อที่มีอยู่เดิม (prevalent infection)

ผลต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

ในการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม ข้ามสลับ 3 ระยะ (randomised, placebo-controlled, three-period cross-over) โดยอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี 42 ราย ถูกสุ่มเข้า 6 ลำดับ และได้รับยาหลอกชนิดรับประทาน 3 ครั้ง, cabotegravir ขนาด 150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (ค่าเฉลี่ย C_{max} เมื่อระดับยาคงที่อยู่ที่ประมาณ 2.8 เท่า และ 5.6 เท่า เหนือกว่ายารับประทานขนาด 30 มก. วันละ 1 ครั้ง และยานี้ cabotegravir ขนาด 600 มก. ทุก 2 เดือน ตามลำดับ) หรือ ได้รับยา moxifloxacin ขนาด 400 มก. ครั้งเดียว (กลุ่มควบคุมที่ได้รับยาออกฤทธิ์) หลังจากการปรับค่า baseline และยาหลอกแล้ว ค่าเฉลี่ยสูงสุดของการเปลี่ยนแปลง QTc ตาม Fridericia's correction (QTcF) สำหรับยา cabotegravir คือ 2.62 msec (1-side 90% upper CI: 5.26 msec) โดย cabotegravir ไม่ทำให้ QTc interval ยาวขึ้นตลอดช่วง 24 ชั่วโมงหลังให้ยา

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยารับประทาน

เภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir ระหว่างอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและอาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV มีความคล้ายคลึงกัน ความแปรปรวนด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir อยู่ในระดับปานกลางถึงสูง การศึกษา ระยะที่ 1 ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีพบว่า CVb% ระหว่างอาสาสมัครสำหรับ AUC, C_{max} และ C_{tau} จากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีอยู่ในช่วง 34 -91% ความแปรปรวนภายในตัวอาสาสมัครแต่ละราย (CVw%) ต่ำกว่าความแปรปรวนระหว่างอาสาสมัคร

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

เภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir ระหว่างอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและอาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV มีความคล้ายคลึงกัน ความแปรปรวนด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir อยู่ในระดับปานกลางถึงสูง การศึกษา ระยะที่ 3 ในอาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV พบว่า CVb% ระหว่างอาสาสมัครสำหรับ C_{tau} อยู่ในช่วง 39-48% พบความแปรปรวนระหว่างอาสาสมัครสูงกว่าโดยพบตั้งแต่ 65-76 % จากการฉีดยา cabotegravir แบบออกฤทธิ์ เน้นเพียงเข็มเดียว

ตารางที่ 6: พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังการรับประทาน cabotegravir วันละ 1 ครั้ง และการฉีดยา ชูเริ่มต้นและการฉีดยาต่อเนื่องทุก 2 เดือน เข้ากล้ามเนื้อ

ระยะการให้ยา	รูปแบบการให้ยา	ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5, 95) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μ•h/mL)	C_{max} (μ/mL)	C_{tau} (μ/mL)
การรับประทาน	30 มก.	145	8.0	4.6
ยานำ ^c	วันละ 1 ครั้ง	(93.5, 224)	(5.3, 11.9)	(2.8, 7.5)

การฉีดยาชุด เริ่มต้น ^d	ขนาดเริ่มต้น 600 มก. IM	1591 (714, 3245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
การฉีดยาทุก 2 เดือน ^e	ขนาด 600 มก. IM ทุก 2 เดือน	3764 (2431, 5857)	4.0 (2.3, 6.8)	1.6 (0.8, 3.0)

^a ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK) อ้างอิงจากการประมาณที่ได้ของผู้ป่วยแต่ละรายจาก population PK model สำหรับผู้ป่วยในการศึกษาเกี่ยวกับการรักษา HIV ระยะที่ 3

^b tau คือช่วงระยะเวลาห่างของการให้ยาแต่ละครั้ง: 24 ชั่วโมงสำหรับยารับประทาน; 1 เดือนสำหรับการฉีดยา ชุด เริ่มต้น และ 2 เดือนสำหรับการฉีดยาทุก 2 เดือน โดยเป็นยาแขวนตะกอนสำหรับฉีดแบบออกฤทธิ์เน้น ซึ่งฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

^c ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารับประทานที่ใช้เป็นยานำแสดงถึงภาวะระดับยาคงที่

^d ค่า C_{max} ของการฉีดยาชุดเริ่มต้นสะท้อนถึงยารับประทานเป็นหลัก เนื่องจากเริ่มฉีดยาชุดเริ่มต้นในวันเดียวกับการรับประทานยาครั้งสุดท้าย อย่างไรก็ตาม ค่า $AUC_{(0-tau)}$ และ C_{tau} จะสะท้อนถึงการฉีดยาชุดเริ่มต้นในกรณีที่ฉีดยาให้แก่ผู้ติดเชื้อ HIV โดยไม่มีการให้ยารับประทานเป็นยานำ ($n = 110$) ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (เปอร์เซ็นต์ไทม์ที่ 5, 95) ของ C_{max} (1 สัปดาห์หลังการฉีดยาเข็มแรก) ของ cabotegravir อยู่ที่ 1.89 mcg/mL (0.438, 5.69) และ C_{tau} อยู่ที่ 1.43 mcg/mL (0.403, 3.90)

^e ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงถึงภาวะระดับยาคงที่

การดูดซึม

ยารับประทาน

หลังจากรับประทาน ยา cabotegravir จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว โดยมีค่ามัธยฐานของ T_{max} อยู่ที่ 3 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเม็ด เภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir เป็นเส้นตรงโดยแปรผันตามขนาดยาและรูปแบบยา หลังจากรับประทานยาเม็ด เภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir เป็นสัดส่วนตามขนาดยาจนถึงต่ำกว่าสัดส่วนตามขนาดยาเล็กน้อย ที่ขนาดยาตั้งแต่ 5 - 60 มก. การรับประทานยารับประทานวันละ 1 ครั้ง จะถึงภาวะระดับยาคงที่ทางเภสัชจลนศาสตร์ภายใน 7 วัน

อาจรับประทาน APRETUDE พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ อาหารจะเพิ่มระดับการดูดซึมของ cabotegravir โดยชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของ cabotegravir ไม่ขึ้นกับส่วนประกอบของอาหาร: อาหารที่มีไขมันสูงจะทำให้ cabotegravir $AUC_{(0-\infty)}$ เพิ่มขึ้น 14% และ C_{max} เพิ่มขึ้น 14% เมื่อเทียบกับการรับประทานยาภายใต้สภาวะอดอาหาร โดยการเพิ่มขึ้นเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ยังไม่มีการศึกษาค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของ cabotegravir

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

ยานีค cabotegravir แสดงเภสัชจลนศาสตร์ที่ถูกจำกัดโดยการดูดซึม เนื่องจาก cabotegravir จะถูกดูดซึมจากกล้ามเนื้อสะโพกเข้าสู่ระบบไหลเวียนอย่างช้า ๆ ส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาคงที่ ภายหลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 600 มก. เพียงเข็มเดียว สามารถตรวจพบความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาได้ในวันแรก โดยมีมีขฐานความเข้มข้นของ cabotegravir ที่ 4 ชั่วโมงหลังฉีดยาอยู่ที่ 0.290 mg/mL ซึ่งสูงกว่า *in vitro* PA-IC90 ซึ่งอยู่ที่ 0.166 mg/mL และถึงระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาโดยมีค่ามีขฐานของ T_{max} อยู่ที่ 7 วัน ภายหลังจากการฉีดยาเข็มเริ่มต้นระดับยาในเลือดจะถึงระดับความเข้มข้นเป้าหมาย (โปรดดู ตารางที่ 6) หลังการฉีดยาเพียงเข็มเดียวสามารถตรวจพบ cabotegravir ในพลาสมาได้นานถึง 52 สัปดาห์หรืออนานกว่านั้น

ระดับยา cabotegravir ในพลาสมาเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนหรือต่ำกว่าสัดส่วนตามขนาดยาเล็กน้อยหลังการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อเพียงครั้งเดียวและฉีดซ้ำ ในขนาดยาตั้งแต่ 100 - 800 มก.

การกระจายตัวของยา

จากข้อมูล *in vitro* พบว่า cabotegravir สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ได้สูง (ประมาณ >99%) หลังจากรับประทานยาเม็ด ปริมาตรการกระจายตัวเฉลี่ยของยารับประทาน (V_z/F) ในพลาสมาอยู่ที่ 12.3 ลิตร ในมนุษย์ค่าประมาณ V_c/F ของ cabotegravir ในพลาสมาอยู่ที่ 5.27 ลิตร และ V_p/F อยู่ที่ 2.43 ลิตร การประมาณการปริมาตรเหล่านี้มาจากสมมติฐานที่ว่าถ้า F สูง แสดงถึงการกระจายตัวของ cabotegravir ไปยังช่องว่างภายนอกเซลล์

จากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี (n = 15) พบ cabotegravir ในระบบสืบพันธุ์ของเพศหญิงและเพศชายหลังได้รับยานีค IM ขนาด 3 มล. (600 มก.) เพียงเข็มเดียว ค่ามีขฐานของความเข้มข้นของ cabotegravir ในวันที่ 3 (ตัวอย่างเนื้อเยื่อสำหรับตรวจ PK ครั้งแรกสุด) อยู่ที่ 0.49 mg/mL ในเนื้อเยื่อปากมดลูก, 0.29 mg/mL ในของเหลวปากมดลูก, 0.37 mg/mL ในเนื้อเยื่อช่องคลอด, 0.32 mg/mL ในเนื้อเยื่อทวารหนัก และ 0.69 mg/mL ในของเหลวจากทวารหนัก ซึ่งสูงกว่าที่พบใน *in vitro* PA-IC90

เมตาบอลิซึม

Cabotegravir ถูกเมตาบอลิซึมผ่าน UGT1A1 เป็นส่วนใหญ่ และผ่าน UGT1A9 เล็กน้อย โดยมี cabotegravir เป็นสารประกอบหลักที่ไหลเวียนอยู่ในพลาสมา แสดงถึงเรดิโอคาร์บอนในพลาสมาทั้งหมด >90% ในมนุษย์หลังจากรับประทานยาพบว่า cabotegravir ส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกโดยผ่านทางเมตาบอลิซึม การกำจัด cabotegravir ทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย (<1% ของขนาดยา) โดย 47% ของขนาดยาทั้งหมดที่รับประทานจะถูกขับออกทางอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งยังไม่ทราบว่ายาที่ขับออกทั้งหมดหรือบางส่วนมาจากยาที่ไม่ถูกดูดซึมหรือเป็นการขับออกส่วนที่ conjugate กับ glucuronidate ทางน้ำดี ซึ่งสามารถสลายตัวกลับไปเป็นสารประกอบตัวเดิมภายในลำไส้ พบ cabotegravir ในตัวอย่างน้ำดีจากลำไส้เล็ก

ส่วนต้น และพบ glucuronic acid metabolite อยู่ในตัวอย่างน้ำดีในลำไส้เล็กส่วนต้นบางตัวอย่างแต่ไม่พบในทุกตัวอย่าง 27% ของขนาดยาทั้งหมดที่รับประทานจะถูกขับออกทางปัสสาวะ โดยส่วนใหญ่อยู่ในรูป glucuronide metabolite (75% ของสารกัมมันตภาพรังสีในปัสสาวะ; 20% ของขนาดยาทั้งหมด)

การกำจัดยา

ยารับประทาน

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร cabotegravir มีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกเฉลี่ย 41 ชั่วโมง และมีค่าการกำจัดยาที่ปรากฏ (apparent clearance, CL/F) 0.21 ลิตรต่อชั่วโมง

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาเฉลี่ยที่ปรากฏของ cabotegravir ถูกจำกัดด้วยอัตราการดูดซึม และคาดว่าจะอยู่ที่ 5.6 - 11.5 สัปดาห์หลังจากการฉีด IM เพียงเข็มเดียว ค่าครึ่งชีวิตที่ปรากฏซึ่งยาวนานกว่ายารับประทานอย่างมีนัยสำคัญ สะท้อนถึงการดูดซึมยาจากบริเวณที่ฉีดเข้าสู่ระบบไหลเวียน ค่า CL/F อยู่ที่ 0.151 ลิตร/ชม.

ประชากรกลุ่มพิเศษ

เพศ

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าความแตกต่างของเพศไม่มีผลทางคลินิกต่อระดับยา cabotegravir ในร่างกาย นอกจากนี้ ในการศึกษา HPTN 083 ยังไม่พบความแตกต่างทางคลินิกของความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาจากเพศที่ต่างกัน ซึ่งรวมถึง ผู้ชายตามเพศสภาพและผู้หญิงข้ามเพศ ที่ใช้หรือไม่ใช้ฮอร์โมนบำบัดเพื่อการข้ามเพศ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเพศ

เชื้อชาติ

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่า เชื้อชาติไม่มีผลทางคลินิกต่อระดับยา cabotegravir ในร่างกาย ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเชื้อชาติ

ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่า BMI ไม่มีผลทางคลินิกต่อระดับยา cabotegravir ในร่างกาย ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตาม BMI

วัยรุ่น

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่า ระดับยาในร่างกายของวัยรุ่นที่ติดเชื้อ HIV-1 ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ และไม่ติดเชื้อ HIV-1 จากผู้เข้าร่วมในโปรแกรมการพัฒนายา cabotegravir ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับวัยรุ่นที่มีน้ำหนัก ≥ 35 กก.

ตารางที่ 7: ค่าประมาณของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังจากให้รับประทานยา cabotegravir วันละ 1 ครั้ง และการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อเริ่มต้นและการฉีดยาต่อเนื่องทุก 2 เดือน ในอาสาสมัครวัยรุ่นที่มีอายุ 12 ถึงต่ำกว่า 18 ปี (≥ 35 กก.)

ระยะการให้ยา	รูปแบบการให้ยา	ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5, 95) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\cdot h/mL$)	C _{max} (μ/mL)	C _{tau} (μ/mL)
การรับประทาน ยานำ ^c	30 มก. วันละ 1 ครั้ง	193 (106, 346)	14.4 (8.02, 25.5)	5.79 (2.48, 12.6)
การฉีดยาชุด เริ่มต้น ^d	ขนาดเริ่มต้น 600 มก. IM	2123 (881, 4938)	11.2 (5.63, 21.5)	1.84 (0.64, 4.52)
การฉีดยาทุก 2 เดือน ^e	ขนาด 600 มก. IM ทุก 2 เดือน	4871 (2827, 8232)	7.23 (3.76, 14.1)	2.01 (0.64, 4.73)

^a ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK) อ้างอิงจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ในประชากรวัยรุ่นซึ่งมีน้ำหนักตัว 35-156 กก. ที่จำลองการติดเชื้อ HIV-1 เสมือนจริง

^b tau คือช่วงระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้ง: 24 ชั่วโมงสำหรับรับประทาน; 1 เดือนสำหรับการฉีดยาแขวนตะกอนแบบออกฤทธิ์เน้นเข้ากล้ามเนื้อ ชุดเริ่มต้น และ 2 เดือนสำหรับการฉีดทุก 2 เดือน

^c ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของรับประทานที่ใช้เป็นยานำแสดงถึงภาวะระดับยาคงที่

^d ค่า C_{max} ของการฉีดยาชุดเริ่มต้นสะท้อนถึงรับประทานเป็นหลัก เนื่องจากเริ่มฉีดยาชุดเริ่มต้นในวันเดียวกับการรับประทานยาครั้งสุดท้าย อย่างไรก็ตาม ค่า AUC_(0-tau) และ C_{tau} จะสะท้อนถึงการฉีดยาชุดเริ่มต้น

^e ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงถึงภาวะระดับยาคงที่

เด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และรูปแบบการให้ยา cabotegravir ที่แนะนำสำหรับเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปี หรือมีน้ำหนักตัว 35 กก. หรือน้อยกว่า

ผู้สูงอายุ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ cabotegravir พบว่าอายุไม่มีผลทางคลินิกต่อระดับยา cabotegravir ในร่างกาย

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา cabotegravir ในผู้ที่มีอายุสูงกว่า 65 ปี ยังมีอยู่จำกัด

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญทางคลินิกระหว่างอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง (CrCL <30 มล./นาที และไม่ได้ฟอกไต) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งมีลักษณะใกล้เคียงกัน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงรุนแรง (ไม่ได้ฟอกไต) ยังไม่มีการศึกษา cabotegravir ในผู้ที่ฟอกไต

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญทางคลินิกระหว่างอาสาสมัครที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลางเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งมีลักษณะใกล้เคียงกัน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ที่มีการทำงานของตับทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh Score A หรือ B) ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Score C)

ผู้ติดเชื้อ HBV และ HCV

ในการศึกษาเกี่ยวกับ PrEP ไม่มีข้อมูลการใช้ cabotegravir ในอาสาสมัครที่ติดเชื้อ HBV และ HCV

Polymorphisms ของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมยา

จาก meta-analysis ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี และอาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV พบว่าผู้ที่ติดเชื้อ HIV ที่มี UGT1A1 genotypes ที่ทำให้เมตาบอลิซึมของ cabotegravir ไม่ดี มีค่าเฉลี่ย AUC, C_{max} และ C_{tau} ของยา cabotegravir เมื่อระดับยาของที่เพิ่มขึ้น 1.2 เท่าหลังฉีด cabotegravir เทียบกับค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.38 เท่าหลังรับประทานยา cabotegravir ซึ่งคล้ายคลึงกับค่าเฉลี่ย AUC, C_{max} และ C_{tau} ของยา cabotegravir ที่เพิ่มขึ้น 1.3 - 1.5 เท่าเมื่อระดับยาของที่อยู่ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและอาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV รวมกันหลังรับประทานยา ความแตกต่างเหล่านี้ไม่ถือว่าเป็นัยสำคัญทางคลินิก polymorphisms ของ UGT1A9 ไม่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกับเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่พบ polymorphisms ของ UGT1A1 หรือ UGT1A9

การศึกษาวิจัยทางคลินิก

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

การประเมินประสิทธิภาพของ cabotegravir สำหรับ PrEP ดำเนินการในการศึกษาแบบควบคุม คู่ (1:1) ปกปิดสองทาง ในหลายศูนย์ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม [randomised (1:1), double blind, multi-site, two-arm, controlled studies] ซึ่งมีอยู่ 2 การศึกษา เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ cabotegravir กับ tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) ชนิดรับประทานทุกวัน

อาสาสมัครที่ถูกสุ่มเพื่อรับยา cabotegravir จะเริ่มด้วยการได้รับยารับประทานเพื่อเป็นยานำในขนาด 30 มก. 1 เม็ด และยาหลอกทุกวัน นาน 5 สัปดาห์ แล้วตามด้วยยาฉีด cabotegravir IM (600 มก. [3 มล.]) 1 เข็มในเดือนที่ 1, 2 และทุก 2 เดือนหลังจากนั้น และรับประทานยาหลอกทุกวัน) อาสาสมัครที่ถูกสุ่มเพื่อรับยา TDF/FTC จะเริ่มด้วยการได้รับยารับประทาน TDF 300 มก./FTC 200 มก. และยาหลอก นาน 5 สัปดาห์ แล้วตามด้วยยารับประทาน TDF 300 มก./FTC 200 มก. ทุกวัน และยาหลอกชนิดฉีด (IM) (3 มล., อิมัลชัน ไบมัน 20% รูปแบบยาฉีด ในเดือนที่ 1, 2 และทุก 2 เดือนหลังจากนั้น)

การศึกษา HPTN 083

ในการศึกษา HPTN 083 เพื่อแสดงความไม่ด้อยกว่า ในผู้ชายตามเพศสภาพและผู้หญิงข้ามเพศที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ชาย 4,566 ราย ซึ่งถูกสุ่ม 1:1 เพื่อรับยา cabotegravir (n = 2281) หรือ TDF/FTC (n = 2285) นาน 153 สัปดาห์ โดยปกปิดผล

ที่ baseline มัชฐานอายุของอาสาสมัครอยู่ที่ 26 ปี เป็นผู้หญิงข้ามเพศ 12%; ไม่ใช่คนผิวดำ 72% และมีอายุ <30 ปี 67%

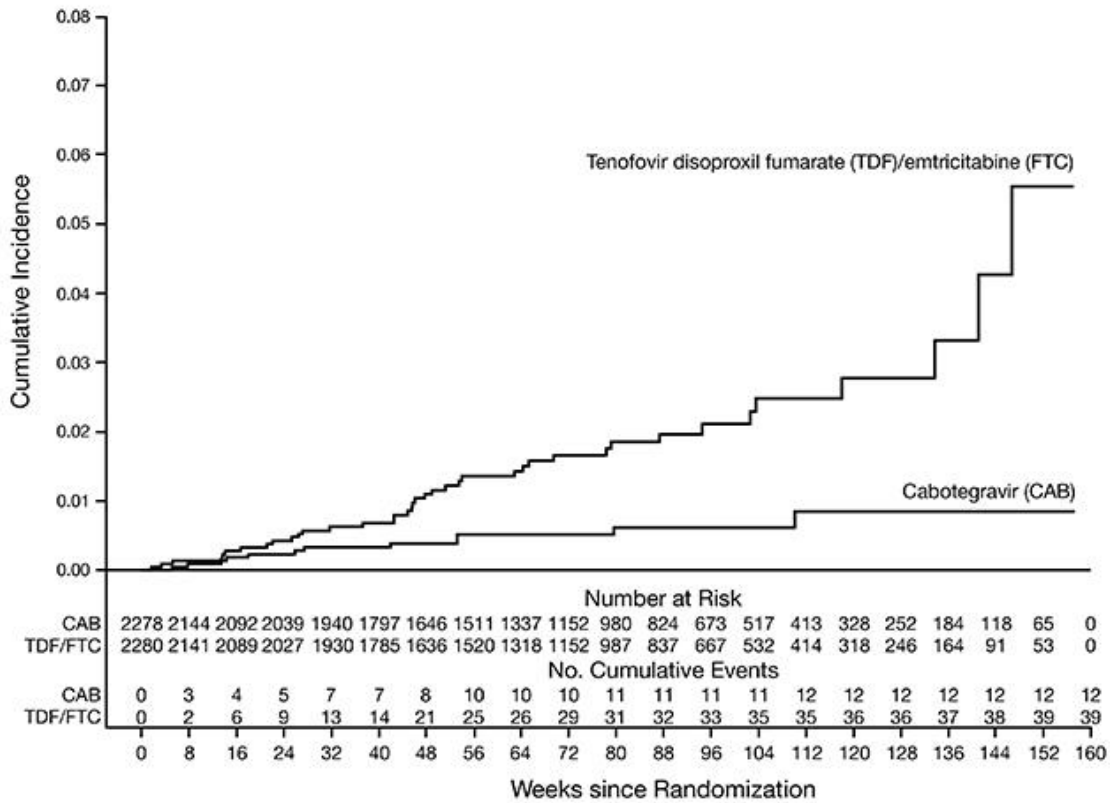
จุดยุติหลักคือ อัตรา incident HIV infection ในกลุ่มอาสาสมัครที่ถูกสุ่มรับ cabotegravir ชนิดรับประทาน และ cabotegravir ชนิดฉีด เปรียบเทียบกับ TDF/FTC ชนิดรับประทาน (ปรับแก้ไขข้อมูลกรณีที่ยุคยาก่อนกำหนดแล้ว) การวิเคราะห์เบื้องต้นพบว่า cabotegravir มีประสิทธิภาพเหนือกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ TDF/FTC โดยลดความเสี่ยงของ incident HIV infection ได้ถึง 66% มี hazard ratio (95% CI) 0.34 (0.18, 0.62); การทดสอบเพิ่มเติมยังพบว่าผู้ติดเชื้อ 1 รายในกลุ่ม cabotegravir ถูกตัดสินว่าเป็นการติดเชื้อที่มีอยู่เดิม (prevalent infection) จึงทำให้ความเสี่ยงของ incident infection ลดลง 69% เมื่อเปรียบเทียบกับ TDF/FTC (โปรดดูตารางที่ 8)

ตารางที่ 8: จุดยุติหลักด้านประสิทธิภาพในการศึกษา HPTN 083: การเปรียบเทียบ incident HIV infection ระหว่างระยะรับยาที่สุ่ม (mITT, การตรวจเชื้อไวรัสย้อนหลังเพิ่มเติม)

	Cabotegravir (N=2278)	TDF/FDC (N=2281)	P-Value แสดง ความเหนือกว่า
Person years	3211	3193	
HIV-1 incident infection (อัตราอุบัติการณ์ ต่อ 100 person years)	12 ^a (0.37)	39 (1.22)	
Hazard ratio (95% CI)	0.31 (0.16, 0.58)		p = 0.0003

^a จากการวิเคราะห์เบื้องต้น การตรวจเชื้อไวรัสฮีอันหลังเพิ่มเติมเพื่อประเมินเวลาของการติดเชื้อ HIV ได้แม่นยำขึ้น พบว่า 1 รายใน 13 รายที่มี incident infection ในกลุ่ม CAB ถูกตัดสินว่าเป็นการติดเชื้อที่มีอยู่เดิม (prevalent infection) โดยจากการวิเคราะห์เบื้องต้นมี hazard ratio แรกเริ่ม (95% CI) 0.34 (0.18, 0.62)

รูปที่ 1: Incident HIV infection สะสม (mITT)



ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยทั้งหมดสอดคล้องกับผลการป้องกันโดยรวม ซึ่งอาสาสมัครกลุ่มที่ถูกสุ่มรับ cabotegravir พบ incident HIV-1 infection ที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครกลุ่มที่ถูกสุ่มรับ TDF/FTC (โปรดดู ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9: อัตราของ incident HIV-1 infection โดยแบ่งตามกลุ่มย่อยในการศึกษา HPTN 083 (mITT, การตรวจเชื้อไวรัสย้อนหลังเพิ่มเติม)

กลุ่มย่อย	อุบัติการณ์ต่อ 100 person years ในกลุ่ม Cabotegravir	Person years ในกลุ่ม Cabotegravir	อุบัติการณ์ต่อ 100 person years ในกลุ่ม TDF/FTC	Person years ใน กลุ่ม TDF/FTC	HR (95% CI)
อายุ					
<30 ปี	0.47	2110	1.66	1987	0.29 (0.15, 0.59)
≥30 ปี	0.18	1101	0.50	1206	0.39 (0.08, 1.84)
เพศ					
MSM	0.35	2836	1.14	2803	0.32 (0.16, 0.64)
TGW	0.54	371	1.80	389	0.34 (0.08, 1.56)
เชื้อชาติ (US)					
ผิวดำ	0.58	691	2.28	703	0.26 (0.09, 0.76)
ไม่ใช่ผิวดำ	0.00	836	0.50	801	0.11 (0.00, 2.80)
ภูมิภาค					
อเมริกา	0.26	1528	1.33	1504	0.21 (0.07, 0.60)
ละติน อเมริกา	0.49	1020	1.09	1011	0.47 (0.17, 1.35)
เอเชีย	0.35	570	1.03	581	0.39 (0.08, 1.82)
แอฟริกา	1.08	93	2.07	97	0.63 (0.06, 6.50)

MSM = ผู้ชายตามเพศสภาพซึ่งมีเพศสัมพันธ์กับผู้ชาย

TGW = ผู้หญิงข้ามเพศที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ชาย

การศึกษา HPTN 084

ในการศึกษา HPTN 084 เพื่อแสดงความเหนือกว่า ในผู้หญิงตามเพศสภาพ 3224 ราย ซึ่งถูกสุ่ม 1:1 เพื่อรับยา cabotegravir (n = 1614) หรือ TDF/FTC (n = 1610) นาน 153 สัปดาห์ โดยปกปิดผล

ที่ baseline มีพื้นฐานอายุของอาสาสมัครอยู่ที่ 25 ปี; ไม่ใช่คนผิวดำ >99%; เป็นผู้หญิงตามเพศสภาพ >99% และมีอายุ <25 ปี 49%

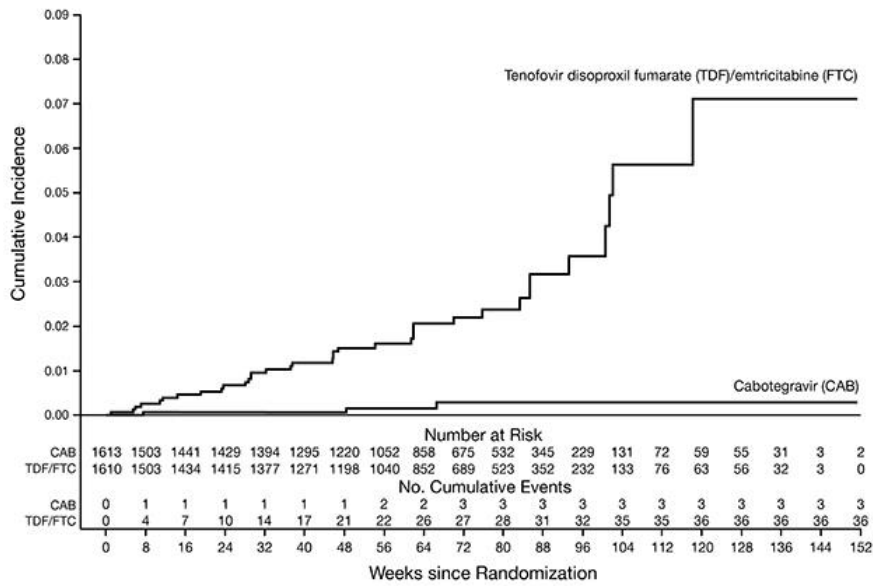
จุดยุติหลักคือ อัตราของ incident HIV infection ในกลุ่มอาสาสมัครที่ถูกสุ่มรับ cabotegravir ชนิดรับประทาน และ cabotegravir ชนิดฉีด เปรียบเทียบกับ TDF/FTC ชนิดรับประทาน (ปรับแก้ไขข้อมูลกรณีที่หยุดยาก่อนกำหนดแล้ว) การวิเคราะห์เบื้องต้นพบว่า cabotegravir มีประสิทธิภาพเหนือกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ TDF/FTC โดยลดความเสี่ยงของ incident HIV-1 infection ได้ถึง 88% มี hazard ratio (95% CI) 0.12 (0.05, 0.31); การทดสอบเพิ่มเติมยังพบว่าผู้ติดเชื้อ 1 รายในกลุ่ม cabotegravir ถูกตัดสินว่าเป็นการติดเชื้อที่มีอยู่เดิม (prevalent infection) จึงทำให้ความเสี่ยงของ incident HIV-1 infection ลดลง 90% เมื่อเปรียบเทียบกับ TDF/FTC (โปรดดู ตารางที่ 10)

ตารางที่ 10: จุดยุติหลักด้านประสิทธิภาพในการศึกษา HPTN 084: การเปรียบเทียบ incident HIV infection ระหว่างระยะรับยาที่สุ่ม (mITT, การตรวจเชื้อไวรัสย้อนหลังเพิ่มเติม)

	Cabotegravir (N=1623)	TDF/FDC (N=1610)	P-Value แสดง ความเหนือกว่า
Person years	1960	1946	
HIV-1 incident infection (อัตราอุบัติการณ์ ต่อ 100 person years)	3 ^a (0.15)	36 (1.85)	
Hazard ratio (95% CI)	0.10 (0.04, 0.27)		<i>p</i> <0.0001

^a จากการวิเคราะห์เบื้องต้น การตรวจเชื้อไวรัสย้อนหลังเพิ่มเติมเพื่อประเมินเวลาของการติดเชื้อ HIV ได้แม่นยำขึ้น พบว่า 1 รายใน 4 รายที่มี HIV-1 incident infection ในกลุ่มที่ได้รับ cabotegravir ถูกตัดสินว่าเป็น prevalent infection โดย hazard ratio แรกเริ่มที่ได้รับการแก้ไขสำหรับการหยุดรักษาก่อนกำหนด (95% CI) จากการวิเคราะห์เบื้องต้นคือ 0.12 (0.05, 0.31)

รูปที่ 2: Incident HIV infection สะสม (mITT)



ผลจากการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยที่วางแผนไว้ล่วงหน้า มีความสอดคล้องกับผลการป้องกันโดยรวม ซึ่งพบว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ถูกสุ่มรับ cabotegravir มี incident HIV-1 infection ที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครกลุ่มที่ถูกสุ่มรับ TDF/FTC (โปรดดู ตารางที่ 11)

ตารางที่ 11: อัตราของ incident HIV-1 infection โดยแบ่งตามกลุ่มย่อยในการศึกษา HPTN 084 (mITT, การตรวจเชื้อไวรัสย้อนหลังเพิ่มเติม)

กลุ่มย่อย	อุบัติการณ์ต่อ 100 person years ในกลุ่ม Cabotegravir	Person years ในกลุ่ม Cabotegravir	อุบัติการณ์ต่อ 100 person years ในกลุ่ม TDF/FTC	Person years ใน กลุ่ม TDF/FTC	HR (95% CI)
อายุ					
<25 ปี	0.23	868	2.34	853	0.12 (0.03, 0.46)
≥25 ปี	0.09	1093	1.46	1093	0.09 (0.02, 0.49)
BMI					
<30	0.22	1385	1.88	1435	0.12 (0.04, 0.38)
≥30	0.00	575	1.76	511	0.04 (0.00, 0.93)

MOCHA (วัยรุ่นที่ติดเชื้อ HIV)

การศึกษา MOCHA (IMPAACT 2017, Study 208580) เป็นการศึกษาระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ซึ่งกำลังอยู่ระหว่างดำเนินการในหลายศูนย์ แบบเปิดเผยชื่อยาและไม่มีการเปรียบเทียบ (multicentre, open-label, non-comparative study) เพื่อประเมินความปลอดภัย ความทนต่อยา และเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir ชนิดรับประทานและชนิดฉีด ในอาสาสมัครวัยรุ่นที่ติดเชื้อไวรัส HIV-1 ซึ่งสามารถควบคุมจำนวนเชื้อไวรัสได้จำนวน 8 ราย มีอายุตั้งแต่ 12 ปี ถึง <18 ปี มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 35 กก. โดยถูกคัดเข้าและได้รับยาเม็ด cabotegravir 30 มก. วันละ 1 เม็ด เป็นเวลา 1 เดือน ตามด้วยยาฉีด cabotegravir ทุกเดือนต่อไปอีก 3 เดือน (เดือนที่ 1: ฉีดขนาด 600 มก. เดือนที่ 2 และ 3: ฉีดขนาด 400 มก.) โดยยังได้รับ cART ตามเดิมซึ่งได้รับอยู่ก่อนแล้ว

ที่ baseline มีพื้นฐานอายุของอาสาสมัครอยู่ที่ 14.5 ปี; มีพื้นฐานน้ำหนักอยู่ที่ 57.2 กก.; เป็นเพศหญิง 25%; ไม่ใช่คนผิวดำ 100% ไม่มีอาสาสมัครรายใดที่มีจำนวนเซลล์ CD4+ น้อยกว่า 350 cells/mm³

จุดยุติหลักที่สัปดาห์ 16 สำหรับอาสาสมัคร cabotegravir คือการยืนยันขนาดยา ความปลอดภัย และเภสัชจลนศาสตร์ของยา cabotegravir ชนิดรับประทานและชนิดฉีดในวัยรุ่นที่ติดเชื้อ HIV ซึ่งสามารถควบคุมจำนวนเชื้อไวรัสได้

ในการวิเคราะห์สัปดาห์ที่ 16 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พบในวัยรุ่นถึงระดับยาเป้าหมายในร่างกาย โดยอ้างอิงตามข้อมูลยา cabotegravir ในผู้ใหญ่ทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีด (โปรดดู 5.2 คุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ ประชากรกลุ่มพิเศษ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก**การก่อมะเร็ง/การก่อการกลายพันธุ์**

Cabotegravir ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ หรือการแตกหักของโครโมโซมเมื่อทดสอบ *in vitro* โดยใช้แบคทีเรียและเซลล์เพาะเลี้ยงของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และเมื่อทดสอบ *in vivo* โดยการวิเคราะห์ไมโครนิวเคลียสของหนู การศึกษาระยะยาวในหนู (mouse และ rat) พบว่า cabotegravir ไม่ก่อมะเร็ง

พิษวิทยาต่อระบบสืบพันธุ์**การเจริญพันธุ์**

เมื่อให้หนูเพศผู้และเพศเมียกิน cabotegravir ในขนาด 1,000 มก./กก./วัน [>30 เท่าของระดับยาในร่างกายมนุษย์เมื่อให้ยาในขนาดสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ (MHRD) คือ ขนาดรับประทาน 30 มก. หรือยาฉีด IM ขนาด 400 มก.] นานถึง 26 สัปดาห์ พบว่าไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ออวัยวะสืบพันธุ์ของหนูเพศผู้หรือเพศเมีย หรือการสร้างสเปิร์ม ไม่มีผลต่อการจับคู่ผสมพันธุ์ของหนูเพศผู้และเพศเมีย หรือการเจริญพันธุ์เมื่อให้ยา cabotegravir ในขนาดสูงถึง 1,000 มก./กก./วัน

การตั้งครรภ์

ในการศึกษาพัฒนาการของตัวอ่อนและลูกในท้อง ไม่พบผลลัพธ์ไม่พึงประสงค์ต่อการพัฒนาตัวอ่อน หลังจากให้กระต่ายตั้งท้องกินยา cabotegravir ในขนาดสูงถึง 2,000 มก./กก./วัน (0.66 เท่าของระดับยาในร่างกายมนุษย์เมื่อให้ยาที่ MHRD คือ ขนาดรับประทาน 30 มก. หรือประมาณ 1 เท่าของยานี้ IM ที่ขนาด 400 มก.) หรือให้หนูที่ตั้งท้อง (rat) ในขนาดสูงถึง 1,000 มก./กก./วัน (>30 เท่าของระดับยาในร่างกายมนุษย์เมื่อให้ยาที่ MHRD ซึ่งได้แก่ ขนาดรับประทาน 30 มก. หรือยานี้ IM ที่ขนาด 400 มก.) โดยพบการเปลี่ยนแปลงด้านการเจริญเติบโตของลูกในท้อง (น้ำหนักตัวลดลง) ในหนูเมื่อให้ยาขนาด 1,000 มก./กก./วัน โดยไม่พบความเป็นพิษต่อแม่หนู การศึกษาในหนูที่ตั้งท้องพบว่า cabotegravir สามารถผ่านรกและตรวจพบยาในเนื้อเยื่อของตัวอ่อนในท้อง

ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกจากการศึกษาก่อนและหลังคลอด (PPN) ของหนูที่ได้รับยาขนาด 1,000 มก./กก./วัน (>30 เท่าของระดับยาในร่างกายมนุษย์เมื่อให้ยาที่ MHRD ซึ่งได้แก่ ขนาดรับประทาน 30 มก. หรือยานี้ IM ที่ขนาด 400 มก.) พบว่า cabotegravir ทำให้การเริ่มคลอดล่าช้า และในหนูบางตัว ความล่าช้าดังกล่าวสัมพันธ์กับจำนวนที่เพิ่มขึ้นของการตายคลอดและการตายของลูกอ่อนทันทีหลังคลอด ยา cabotegravir ในขนาดที่ต่ำกว่าคือ ที่ 5 มก./กก./วัน (>10 เท่าของระดับยาในร่างกายมนุษย์เมื่อให้ยาที่ MHRD ซึ่งได้แก่ ขนาดรับประทาน 30 มก. หรือยานี้ IM ที่ขนาด 400 มก.) ไม่สัมพันธ์กับการคลอดล่าช้า หรือการตายของลูกอ่อนแรกเกิดในหนู การศึกษาในกระต่ายและหนูพบว่ายาไม่มีผลต่อการรอดชีวิตของลูกอ่อนหากคลอดโดยการผ่าตัด เมื่อนำลูกหนูที่เกิดจากแม่ที่ได้ cabotegravir ไปให้แม่หนูในกลุ่มควบคุมเลี้ยงและดูแลตั้งแต่แรกเกิด พบว่าอุบัติการณ์การตายในลูกหนูแรกเกิดยังคงเหมือนเดิม

พิษวิทยา และ/หรือ เกสซ์วิทยาในสัตว์ทดลอง

มีการประเมินผลของการรักษาระยะยาวโดยให้ยา cabotegravir ขนาดสูงทุกวัน ในการศึกษาความเป็นพิษ โดยให้ยาต่อเนื่องในหนู (rat) (26 สัปดาห์) และลิง (39 สัปดาห์) ไม่พบผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับยาในหนู หรือลิงที่ได้รับยา cabotegravir ในขนาดที่สูงถึง 1,000 มก./กก./วัน หรือ 500 มก./กก./วัน ตามลำดับ

การศึกษาความเป็นพิษระยะ 14 วันในลิง พบว่าไม่สามารถทนต่อยาในขนาด 1,000 มก./กก./วัน และส่งผลให้เกิดการเจ็บป่วยในระบบทางเดินอาหาร (GI) (น้ำหนักตัวลด อาเจียน อุจจาระเหลวเป็นน้ำ และภาวะขาดน้ำระดับปานกลางถึงรุนแรง)

การศึกษาความเป็นพิษระยะ 28 วันในลิง โดยมีระดับยาในร่างกายเมื่อสิ้นสุดการวิจัยซึ่งได้รับยาในขนาด 500 มก./กก./วัน ใกล้เคียงกับการศึกษานาน 14 วัน ที่ขนาดยา 1,000 มก./กก./วัน ผลนี้แสดงให้เห็นว่าความทนต่อผลของยาด้าน GI ที่พบในการศึกษา 14 วัน เป็นผลเฉพาะที่ซึ่งเกิดจากการกินยา และไม่ใช่ความเป็นพิษเนื่องจากยาเข้าสู่ต่อระบบไหลเวียนของร่างกาย

การศึกษาระยะ 3 เดือนในหนู (rat) เมื่อนัด cabotegravir เข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุกเดือน (ในขนาดสูงถึง 100 มก./กก./ครั้ง); นัด IM ทุกเดือน (ในขนาดสูงถึง 75 มก./กก./ครั้ง) หรือ นัด SC ทุกสัปดาห์ (100 มก./กก./

ครั้ง) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ และไม่เกิดความเป็นพิษใหม่ต่ออวัยวะเป้าหมาย (ระดับยาในร่างกาย >30 เท่าของระดับยาในร่างกายมนุษย์เมื่อให้ยาที่ MHRD คือ ยาฉีด IM ที่ขนาด 400 มก.)

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

แกนกลางเม็ดยา

Lactose Monohydrate

Microcrystalline Cellulose

Hypromellose (E464)

Sodium Starch Glycolate (ชนิด A)

Magnesium Stearate

สารเคลือบเม็ดยา

Hypromellose (E464)

Titanium Dioxide (E171)

Macrogol 400 (E1521)

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

Mannitol (E421)

Polysorbate 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Water for injections

6.2 การไม่เข้ากันของยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ไม่มี

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการไม่เข้ากันของยา จึงไม่ควรผสม APRETUDE กับผลิตภัณฑ์ยาอื่น

6.3 อายุของยา

วันหมดอายุแสดงอยู่บนบรรจุภัณฑ์

6.4 การเก็บยา

บรรจุภัณฑ์ที่ยังไม่ถูกเปิด (ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีดและยาเม็ดเคลือบฟิล์ม)

รายละเอียดเกี่ยวกับสภาวะการเก็บยาแสดงอยู่บนบรรจุภัณฑ์

บรรจุภัณฑ์ที่ถูกเปิดแล้ว

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

เมื่อดูดยาแขวนตะกอนเข้าไปในกระบอกฉีดยาแล้ว ควรนำไปฉีดให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ แต่อาจเก็บไว้ได้ 2 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง หากเกิน 2 ชั่วโมง ต้องทิ้งยา กระบอกฉีดยา และเข็มฉีดยาทั้งหมด

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ด *APRETUDE* บรรจุในขวด HDPE (high density polyethylene) ที่มีฝาปิดชนิดป้องกันไม่ให้เด็กเปิดได้

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

มีเฉพาะแบบขวดเท่านั้น (Single entity vial SEV):

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีดแบบออกฤทธิ์สั้น *APRETUDE* ขนาด 200 มก./มล. *APRETUDE* บรรจุอยู่ในขวดแก้ว

6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

โปรดดูคำแนะนำในการใช้ยาฉบับสมบูรณ์พร้อมภาพประกอบ ในเอกสารคำแนะนำในการใช้ยาในแต่ละประเทศอาจมียาวางจำหน่ายไม่ครบทุกขนาดของบรรจุภัณฑ์

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แกแล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

Apretude (film-coated tablets): 1C 23/66 (NC)

Apretude (suspension for injection): 1C 24/66 (NC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

20 พฤศจิกายน 2566

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

22 พฤศจิกายน 2566

Version number: GDS02/IPI02

Date of issue: 27 October 2021





Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies

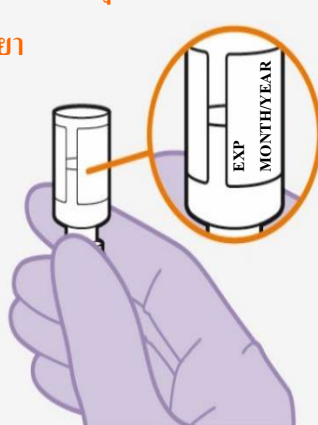
[ViiV Healthcare logo]

คำแนะนำในการใช้ยา

ข้อมูลต่อไปนี้นำมาใช้สำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์เท่านั้น:

สำหรับ Single Entity Vial (SEV):

<p>คำแนะนำการใช้ยา</p> <p>APRETUDE</p> <p>600 มก.</p> <p>ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด แบบออกฤทธิ์เนิ่น</p> <p>cabotegravir</p> <p>สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ</p> 
<p>ภาพรวม</p> <p>ในการนัดฉีดยาแต่ละครั้ง จะต้องฉีด <i>APRETUDE</i> 3 มล. (600 มก.) 1 เข็ม</p> <p><i>APRETUDE</i> เป็นยาแขวนตะกอนสำหรับฉีดที่ไม่ต้องเจือจางหรือผสมเพิ่มเติม</p> <p><i>APRETUDE</i> ใช้สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น และต้องฉีดเข้าบริเวณกล้ามเนื้อสะโพก</p> <p> หมายเหตุ: แนะนำให้ฉีดเข้า ventrogluteal site</p>
<p> สถานะการเก็บรักษา</p>
<ul style="list-style-type: none"> • รายละเอียดเกี่ยวกับสถานะการเก็บรักษาแสดงอยู่บนบรรจุภัณฑ์ <p> ห้ามแช่แข็ง (freeze)</p>

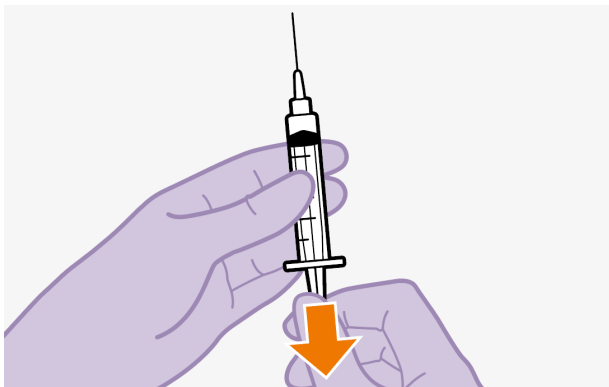
ในกล่องบรรจุภัณฑ์ประกอบด้วย	
APRETUDE 1 ขวด	
สำหรับเตรียมยาฉีด	
<ul style="list-style-type: none"> • กระบอกฉีดยาชนิด Luer-Lock 1 ชิ้น (5 มล.) • เข็มชนิด Luer-Lock หรืออุปกรณ์สำหรับดูดยา 1 ชิ้น (สำหรับดูดยาออกจากขวดบรรจุ) 	
สำหรับฉีดยา	
<ul style="list-style-type: none"> • เข็มชนิด Luer-Lock อีก 1 ชิ้น สำหรับฉีดยา (ใช้เข็มนิรภัย ถ้ามี) เบอร์ 23 ยาว 1.5 นิ้ว <p>ควรพิจารณารูปร่างของผู้ป่วยเพื่อเลือกความยาวของเข็มฉีดยาให้เหมาะสม</p>	
สิ่งที่ท่านอาจต้องเตรียมเพิ่ม	
<ul style="list-style-type: none"> • ถุงมือสะอาดชนิดไม่ปิดเชื้อ • สำลีชุบแอลกอฮอล์ 2 ก้อน • ผ้าก๊อซ 1 แผ่น • ภาชนะที่เหมาะสมสำหรับทิ้งของมีคม 	
การเตรียมยา	
1. ตรวจสอบขวดยา	
<p>ตรวจสอบวันหมดอายุ และลักษณะยา</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • ตรวจสอบว่ายายังไม่ถึงวันหมดอายุ • ตรวจสอบลักษณะยาให้ทั่วทั้งขวด ห้ามใช้ยาถ้าพบสิ่งแปลกปลอม <p>หมายเหตุ:</p> <p>ขวดยา APRETUDE มีสีน้ำตาลอ่อนจากสีของแก้ว</p> <p>ห้ามใช้ยา หากเลยกำหนดวันหมดอายุ</p>

2. เขย่าแรง ๆ



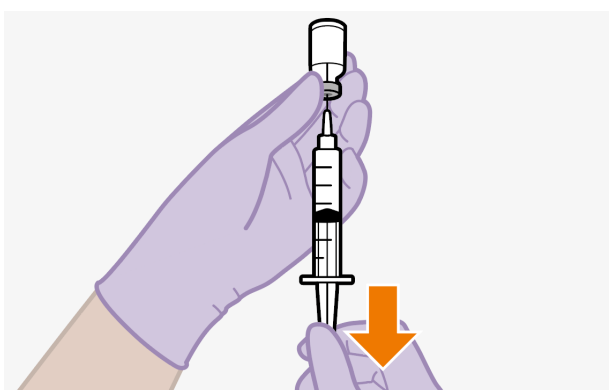
- ถือขวดให้แน่นและเขย่าอย่างแรงเป็นเวลา 10 วินาทีเต็ม ดังภาพ
 - พลิกขวดและตรวจสอบลักษณะยาที่ถูกทำให้แขวนตะกอนใหม่อีกครั้ง หากยายังกระจายตัวไม่สม่ำเสมอ ให้เขย่าขวดซ้ำ
 - อาจเห็นฟองอากาศเล็ก ๆ ซึ่งเป็นเรื่องปกติ
 - เปิดฝาขวดออก
 - เช็ดจุกยางด้วยสำลีชุบแอลกอฮอล์
- ห้ามให้สิ่งใดสัมผัสโคนจุกยางอีกหลังจากเช็ดจุกยางแล้ว

3. เตรียมกระบอกฉีดยาและเข็ม



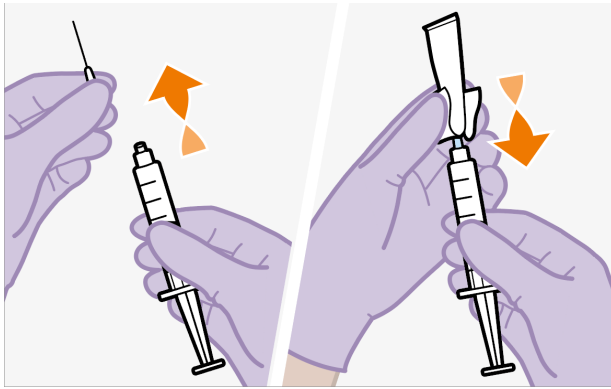
- เตรียมการสำหรับการฉีดยาตามแนวปฏิบัติของหน่วยงาน
- ตัวอย่าง: สวมเข็มดูดยาเข้ากับกระบอกฉีดยา
- แนะนำให้ดันอากาศ 1 มล. ลงในขวดยา เพื่อให้ดูดยาได้ตามปริมาณที่ต้องการ

4. ค่อย ๆ ดูดยาออกจากขวด



- กลับกระบอกฉีดยาและขวดยา แล้วค่อย ๆ ดูดยาเข้าไปในกระบอกฉีดยาให้ได้มากที่สุด ซึ่งอาจได้ปริมาณยามากกว่าที่ใช้สำหรับฉีด
- หมายเหตุ: ตรวจสอบว่ายามีลักษณะการกระจายตัวสม่ำเสมอและมีสีขาวถึงสีชมพูอ่อน

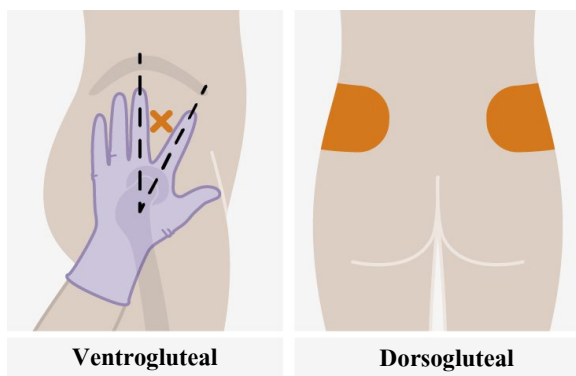
5. สวมเข็มฉีดยา



- ลอกเปิดบรรจุภัณฑ์ของเข็มฉีดยาตรงฐานของเข็ม
- จับกระบอกฉีดยาให้ตั้งขึ้น แล้วบิดกระบอกฉีดยาเข้ากับฐานเข็มฉีดยาให้แน่น
- สวมเข็มฉีดยาให้เรียบร้อย
- แกะบรรจุภัณฑ์ของเข็มฉีดยาออกจากตัวเข็ม

การฉีดยา

6. เตรียมบริเวณที่จะฉีดยา



Ventrogluteal

Dorsogluteal

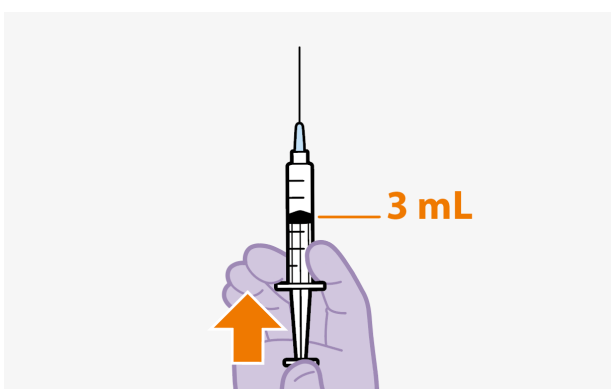
ต้องฉีดยาที่บริเวณกล้ามเนื้อ gluteus โดยเลือกฉีดยาในบริเวณต่อไปนี้:

- Ventrogluteal (บริเวณที่แนะนำ)
- Dorsogluteal (กล้ามเนื้อสะโพกด้านบนส่วนนอก)

หมายเหตุ: สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ gluteus เท่านั้น


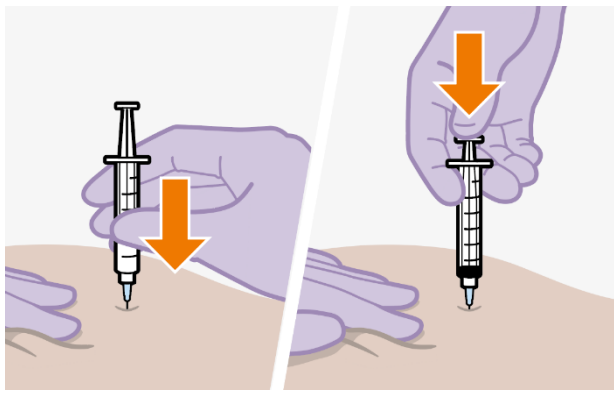
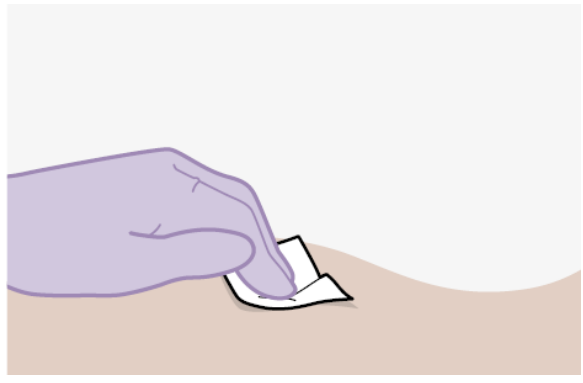
ห้ามฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ

7. ดันยาส่วนเกินออก



- ดึงที่ครอบหัวเข็มฉีดยาออก
- จับกระบอกฉีดยาโดยให้เข็มชี้ขึ้น ดันก้านฉีดจนถึงขนาด 3 มล. เพื่อกำจัดยาส่วนเกินและฟองอากาศออก

หมายเหตุ: ทำความสะอาดบริเวณที่ฉีดด้วยสำลีชุบแอลกอฮอล์ แล้วปล่อยให้ผิวแห้งก่อนดำเนินการขั้นต่อไป

8. ยึดผิวหนัง	
	<p>ใช้เทคนิคการฉีดแบบ z-track เพื่อลดการรั่วซึมของยาจากบริเวณที่ฉีดยา</p> <ul style="list-style-type: none"> • ดึงผิวหนังตำแหน่งที่จะฉีดยา โดยดึงเลื่อนลงประมาณ 1 นิ้ว (2.5 ซม.) • ตรึงผิวหนังในลักษณะนี้เพื่อฉีดยา
9. ฉีดยา	
	<ul style="list-style-type: none"> • แขนงเข็มเข้าไปจนสุดหรือลึกพอที่จะถึงชั้นกล้ามเนื้อ • ค่อย ๆ ดันก้านกระบอกฉีดยาลงจนสุดในขณะที่ยังคงยึดตรึงผิวหนังอยู่ • ตรวจสอบให้แน่ใจว่าฉีดยาจนหมด • ถอนเข็มฉีดออกแล้วปล่อยผิวหนังที่ยึดตรึงไว้ทันที
10. ประเมินบริเวณที่ฉีดยา	
	<ul style="list-style-type: none"> • ใช้ผ้าก๊อชกดบริเวณที่ฉีดยา • อาจใช้ผ้าพันแผลขนาดเล็กปิดแผลหากมีเลือดออก • ทิ้งเข็มฉีดยา กระบอกฉีดยา และขวดยาที่ใช้แล้วตามข้อกำหนดของกฎหมายด้านสุขภาพและความปลอดภัย <p>ห้าม นวดบริเวณที่ฉีดยา</p>

ถาม-ตอบ

1. หากเก็บผลิตภัณฑ์ไว้ในตู้เย็น จะปลอดภัยหรือไม่ที่จะอุ่นขวดยาเพื่อให้ถึงอุณหภูมิห้องได้เร็วขึ้น?

ท่านควรรออย่างน้อย 15 นาทีก่อนที่จะเตรียมการสำหรับการฉีดยาเพื่อให้ยามีอุณหภูมิกลับสู่ประมาณอุณหภูมิห้อง

วิธีที่ดีที่สุด ควรปล่อยให้ขวดยากลับสู่อุณหภูมิห้องเอง อย่างไรก็ตาม ท่านสามารถใช้ความอุ่นของมือเพื่อช่วยให้ยากลับสู่อุณหภูมิห้องได้เร็วขึ้น แต่ต้องแน่ใจว่าอุณหภูมิของขวดยาต้องไม่เกิน 30°C (86°F)

ห้ามใช้วิธีให้ความความร้อนรูปแบบอื่น

2. สามารถปล่อยยาไว้ในกระบอกฉีดยาได้นานเท่าไร?

วิธีที่ดีที่สุด ควรฉีดยา (ที่อุณหภูมิห้อง) โดยเร็วที่สุดหลังจากที่ดูดยาออกมาจากขวดแล้ว อย่างไรก็ตาม สามารถเก็บยาไว้ในกระบอกฉีดยาได้ไม่เกิน 2 ชั่วโมง ก่อนนำไปฉีด

หากเก็บยาไว้ในกระบอกฉีดยานานกว่า 2 ชั่วโมง ให้ทิ้งยา กระบอกฉีดยา และเข็มฉีดยา

3. เหตุใดจึงต้องดันอากาศเข้าไปในขวดยา?

การดันอากาศ 1 มล. เข้าไปในขวด จะทำให้ดูดยาเข้ามาในกระบอกฉีดยาได้ง่ายขึ้น

หากไม่ดันอากาศเข้าไป ยາบางส่วนอาจไหลกลับเข้าไปในขวดโดยไม่ได้ตั้งใจ ทำให้เหลือยาในกระบอกฉีดยาน้อยกว่าที่ต้องการ

4. เหตุใดจึงแนะนำให้ฉีดยาที่ ventrogluteal site

แนะนำให้ฉีดยาที่ ventrogluteal site เพื่อเข้าไปยังกล้ามเนื้อ gluteus medius เนื่องจากอยู่ห่างจากเส้นประสาทและหลอดเลือดที่สำคัญ การฉีดยาที่ dorso-gluteal site เพื่อเข้าไปยังกล้ามเนื้อ gluteus maximus ก็สามารถทำได้หากบุคลากรทางการแพทย์นั้นชำนาญกว่า แต่ไม่ควรฉีดยาที่บริเวณอื่น



APRETUDE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

APRETUDE

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Film-coated Tablet

A white, film-coated oval tablet, debossed with “SV CTV” on one face.
Each film-coated tablet contains 30 mg of cabotegravir (as cabotegravir sodium).

Suspension for Injection

White to light pink, prolonged-release suspension for injection.
Each 3 mL vial contains 600 mg cabotegravir (as cabotegravir free acid).

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet and suspension for Injection

4. CLINICAL INFORMATION

4.1 Indications

Film-coated Tablets:

APRETUDE tablets are indicated for short term pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in at-risk individuals weighing at least 35 kg (*see 4.2 Dosage and Administration and 4.4 Warnings and Precautions*).

APRETUDE tablets may be used as:

- oral lead in to assess tolerability of cabotegravir prior to administration of *APRETUDE* injection.
- oral PrEP in individuals who will miss planned dosing with *APRETUDE* injection.

Suspension for Injection:

APRETUDE injections are indicated for PrEP to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in at-risk individuals weighing at least 35 kg (*see 4.2 Dosage and Administration and 4.4 Warnings and Precautions*).

4.2 Dosage and Administration

Posology

Individuals must have had a documented negative HIV-1 test, in accordance with applicable guidelines, prior to initiating *APRETUDE*.

Prior to starting *APRETUDE*, individuals should be carefully selected to agree to the required dosing schedule and counselled about the importance of adherence to scheduled dosing visits to help reduce the risk of acquiring HIV-1 infection.

Method of Administration

Film-coated Tablet

APRETUDE may be taken with or without food.

Suspension for Injection

For gluteal intramuscular (IM) injection use only. Do not inject intravenously. Refer to the Instructions for Use for detailed step by step injection procedure (*see 6.6 Use & Handling*).

The BMI of the individual should be taken into consideration to ensure that the needle length is sufficient to reach the gluteus muscle.

Adults, adolescents weighing at least 35 kg

Following discussion with the individual, the physician may proceed directly to *APRETUDE* injection, (see Table 2 for dosing recommendations).

Alternatively, *APRETUDE* tablets may be used as an oral lead in prior to the initiation of *APRETUDE* injection to assess tolerability to cabotegravir (see Table 1).

Oral lead-in (Film-coated Tablets)

When used for oral lead-in, *APRETUDE* oral tablets are recommended for approximately one month (at least 28 days) prior to the initiation of *APRETUDE* injection to assess tolerability to cabotegravir.

Table 1 Oral Lead-in Dosing Schedule

	ORAL LEAD-IN
Drug	For 1 month (at least 28 days), followed by the Initiation Injection
<i>APRETUDE</i>	30 mg once daily

Suspension for Injection

Initiation Injections

The recommended initial *APRETUDE* injection dose is a single 3 mL (600 mg) intramuscular injection. If oral lead-in has been used, the first injection should be planned for the last day of oral lead-in or within 3 days thereafter.

One month later, a second 3 mL (600 mg) intramuscular injection should be administered. Individuals may be given the second 3 mL (600 mg) initiation injection up to 7 days before or after the scheduled dosing date.

Continuation Injections

After the second initiation injection, the recommended *APRETUDE* continuation injection dose is a single 3 mL (600 mg) intramuscular injection administered every 2 months. Individuals may be given injections up to 7 days before or after the scheduled dosing date.

Table 2 Recommended Intramuscular Dosing Schedule

	INITIATION INJECTIONS (one month apart)	CONTINUATION INJECTIONS (two months apart)
Medicinal product	Direct to injection: months 1 and 2 or Following oral lead in: months 2 and 3	Two months after final initiation injection and every 2 months onwards
<i>APRETUDE</i>	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

Missed dose

Film-coated Tablet

If the individual misses a dose of oral *APRETUDE*, they should take the missed dose as soon as possible.

Suspension for Injection

Adherence to the injection dosing schedule is strongly recommended.

Individuals who miss a scheduled injection visit should be clinically reassessed and an HIV test performed to ensure resumption of PrEP remains appropriate. See Table 3 for dosing recommendations after a missed injection.

If a delay of more than 7 days from a scheduled injection visit cannot be avoided, *APRETUDE* tablets (30 mg) may be used once daily for up to two months to replace one missed scheduled injection visit. For oral PrEP durations greater than two months, an alternative regimen to oral *APRETUDE* is recommended.

The first dose of oral PrEP should be taken two months (+/- 7 days) after the last injection dose of *APRETUDE*. Injection dosing should be planned to resume on the last day of oral PrEP or within 3 days, thereafter, as recommended in Table 3.

Table 3: Injection dosing recommendations after missed injections or following oral PrEP to replace an injection

Missed Doses	
Time since last injection	Recommendation
If second injection is missed and time since first injection is:	
≤2 months	Administer one 3 mL (600 mg) injection as soon as possible and continue with the every 2 month injection dosing schedule.
>2 months	Restart the individual on one 3 mL (600 mg) initiation injection, followed by a second 3 mL (600 mg) initiation injection one month later (*). Then follow the every two month injection dosing schedule.
If 3rd or subsequent injection is missed and time since prior injection is:	
≤3 months	Administer one 3 mL (600 mg) injection as soon as possible and continue with the every 2 month injection dosing schedule.
>3 months	Restart the individual on one 3 mL (600 mg) initiation injection, followed by a second 3 mL (600 mg) initiation injection one month later (*). Then follow the every two month injection dosing schedule.

(*): The recommendation to restart the individual on initiation injections (given one month apart) applies regardless of whether the individual received oral *APRETUDE*. If the patient was on oral *APRETUDE*, injections are to be resumed on the same day as the last day of oral *APRETUDE* or within 3 days thereafter.

Adolescents and Children

The safety and efficacy of *APRETUDE* in children and adolescents weighing less than 35 kg have not been established.

Elderly

No dose adjustment is required in elderly individuals. There are limited data available on the use of *APRETUDE* in individuals aged 65 years and over (see 5.2 *Pharmacokinetics - Special Patient Populations*).

Renal impairment

No dosage adjustment is required in individuals with mild to severe renal impairment and not on dialysis (see 5.2 *Pharmacokinetics - Special Patient Populations*).

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in individuals with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B). *APRETUDE* has not been studied in individuals with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) (see 5.2 *Pharmacokinetics - Special Patient Populations*).

4.3 Contraindications

APRETUDE PrEP is contraindicated in individuals:

- with known hypersensitivity to *APRETUDE* or to any of the excipients in the tablets or the injection formulation.
- receiving rifampicin, rifapentine, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine and oxcarbazepine.
- with a positive HIV-1 status

4.4 Warnings and Precautions

Overall HIV-1 infection prevention strategy

APRETUDE is not always effective in preventing HIV-1 acquisition (see *Clinical studies*). The time to onset of protection after commencing *APRETUDE* is unknown.

APRETUDE should be used for pre-exposure prophylaxis as part of an overall HIV-1 infection prevention strategy including the use of other HIV-1 prevention measures (e.g. knowledge of HIV-1 status, regular testing for other sexually transmitted infections, condom use).

APRETUDE should only be used to reduce the risk of acquiring HIV-1 in individuals confirmed to be HIV negative (see 4.3 *Contraindications*). Individuals should be re-confirmed to be HIV-negative at frequent intervals (e.g. in line with local guidelines, but at no more than 3 month intervals) while taking *APRETUDE* for preexposure prophylaxis.

If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (< 1 month) exposures to HIV-1 are suspected, HIV-1 status should be reconfirmed.

Potential risk of resistance

There is a potential risk of developing resistance to *APRETUDE* if an individual acquires HIV-1 either before or during administration of *APRETUDE*, or following discontinuation of *APRETUDE* PrEP, (see *Long acting properties of APRETUDE injection*).

To minimise this, it is essential to clinically reassess individuals for risk of HIV acquisition and to frequently test to confirm HIV negative status. Individuals who are suspected or confirmed with HIV-1 should immediately begin ART.

Alternative forms of PrEP should be considered following discontinuation of *APRETUDE* for those individuals at continuing risk of HIV acquisition and initiated within 2 months of the final *APRETUDE* injection.

Long acting properties of APRETUDE injection

Residual concentrations of cabotegravir injection may remain in the systemic circulation of individuals for prolonged periods (up to 12 months or longer), therefore, physicians should take the prolonged release characteristics of APRETUDE into consideration when the medicinal product is discontinued (see 4.5 Interactions, 4.6 Pregnancy and Lactation and 4.9 Overdosage).

Importance of adherence

Individuals should be counselled periodically to strictly adhere to the recommended APRETUDE dosing schedule in order to reduce the risk of HIV-1 acquisition and the potential development of resistance.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported in association with other integrase inhibitors. These reactions were characterised by rash, constitutional findings and sometimes organ dysfunction, including liver injury. Administration of APRETUDE oral lead-in was used in clinical studies to help identify participants who may be at risk of a hypersensitivity reaction. While no such reactions have been observed to date in association with APRETUDE, physicians should remain vigilant and should discontinue APRETUDE and other suspected agents immediately, should signs or symptoms of hypersensitivity develop (including, but not limited to, severe rash, or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, hepatitis, eosinophilia or angioedema). Clinical status, including liver aminotransferases should be monitored and appropriate therapy initiated. (see 4.2 Dosage and Administration, 4.3 Contraindications and Long acting properties of APRETUDE injection, Clinical studies).

Hepatotoxicity

Hepatotoxicity has been reported in a limited number of individuals receiving APRETUDE with or without known pre-existing hepatic disease (see 4.8 Adverse reactions).

Clinical and laboratory monitoring should be considered and APRETUDE should be discontinued if hepatotoxicity is confirmed and individuals managed as clinically indicated (see Long acting properties of APRETUDE injection).

Interactions with medicinal products

Caution should be given when prescribing APRETUDE with medicinal products that may reduce its exposure (see 4.5 Interactions).

4.5 Interactions

Effect of cabotegravir on the pharmacokinetics of other agents

In vivo, cabotegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe.

Cabotegravir is not a clinically relevant inhibitor of the following enzymes and transporters: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, and UGT2B17, P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), Bile salt export pump (BSEP), organic cation transporter (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug resistance protein (MRP) 2 or MRP4.

Cabotegravir inhibited the organic anion transporters (OAT) 1 (IC₅₀=0.81 µM) and OAT3 (IC₅₀=0.41 µM) *in vitro*, however, based on physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling no interaction with OAT substrates is expected at clinically relevant concentrations.

In vitro, cabotegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

Based on these data and the results of drug interaction studies, cabotegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of drugs that are substrates of these enzymes or transporters.

Based on the *in vitro* and clinical drug interaction profile, cabotegravir is not expected to alter concentrations of other anti-retroviral medications including protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, integrase inhibitors, entry inhibitors, and ibalizumab.

Effect of other agents on the pharmacokinetics of cabotegravir

Cabotegravir is primarily metabolised by UGT1A1 with some contribution from UGT1A9. Medicinal products which are strong inducers of UGT1A1 or UGT1A9 are expected to decrease cabotegravir plasma concentrations leading to lack of efficacy (*see 4.3 Contraindications*).

Simulations using PBPK show that no clinically significant interaction is expected following co-administration of cabotegravir with drugs that inhibit UGT enzymes.

In vitro, cabotegravir was not a substrate of OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 or OCT1.

Cabotegravir is a substrate of P-gp and BCRP, however, because of its high permeability, no alteration in absorption is expected when co-administered with either P-gp or BCRP inhibitors.

No drug interaction studies have been performed with *APRETUDE* injection. The drug interaction data provided in Table 4 is obtained from studies with oral cabotegravir.

Table 4 Drug Interactions

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration of Cabotegravir or Concomitant Drug	Clinical Comment
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirine did not significantly change cabotegravir plasma concentration. No dosage adjustment is required.
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: Ralpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Ralpivirine ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Ralpivirine did not significantly change cabotegravir plasma concentration or vice versa. No dose adjustment of cabotegravir or ralpivirine is necessary when co-administered.
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicin significantly decreased cabotegravir plasma concentration, which is likely to result in loss of therapeutic effect. Co-administration of cabotegravir with rifampicin is contraindicated. Dosing recommendations for coadministration of <i>APRETUDE</i> (oral and injection) with rifampicin have not been established.

Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine may significantly decrease cabotegravir plasma concentrations, concomitant use is contraindicated.
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 8%	<p><i>APRETUDE</i> tablets: Rifabutin did not significantly change cabotegravir plasma concentration. No dose adjustment is required.</p> <p><i>APRETUDE</i> injection: When rifabutin is started before or concomitantly with the first <i>APRETUDE</i> initiation injection the recommended <i>APRETUDE</i> dosing schedule is one 3 mL (600 mg) injection followed 2 weeks later by a second 3 mL (600 mg) initiation injection and monthly, thereafter, while on rifabutin.</p> <p>When rifabutin is started at the time of the second initiation injection or later, the recommended dosing schedule is 3 mL (600 mg), monthly, while on rifabutin.</p> <p>After stopping rifabutin, the recommended <i>APRETUDE</i> dosing schedule is 3 mL (600 mg) every 2 months.</p>
Anticonvulsants: Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolic inducers may significantly decrease cabotegravir plasma concentrations. Concomitant use is contraindicated.
Antacids (e.g., magnesium, calcium or aluminium)	Cabotegravir ↓	<p><i>APRETUDE</i> tablets: Co-administration of antacid supplements has the potential to decrease oral cabotegravir absorption and has not been studied.</p> <p>Antacid products containing polyvalent cations are recommended to be administered at least 2 hours before or 4 hours after oral <i>APRETUDE</i>.</p> <p><i>APRETUDE</i> injection: Interaction is not relevant following parenteral administration.</p>
Oral contraceptives (Ethinyl estradiol (EE) and levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir did not significantly change ethinyl estradiol and levonorgestrel plasma concentrations to a clinically relevant extent. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with <i>APRETUDE</i> .

4.6 Pregnancy and Lactation

Fertility

Animal studies indicate no effects of cabotegravir on male or female fertility (*see Nonclinical Information*).

Pregnancy

There are limited data for *APRETUDE* in pregnant women. The effect on human pregnancy is unknown.

Cabotegravir was not teratogenic when studied in pregnant rats and rabbits but caused a delay in delivery that was associated with reduced survival and viability of rat offspring at exposures higher than for therapeutic doses (*see Non-clinical Information*). The relevance to human pregnancy is unknown.

APRETUDE should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Cabotegravir has been detected in systemic circulation for up to 12 months or longer after an injection, therefore, consideration should be given to the potential for foetal exposure during pregnancy (*see 4.4 Warnings and Precautions*).

Lactation

It is expected that cabotegravir will be secreted into human milk based on animal data, although this has not been confirmed in humans. Cabotegravir may be present in human milk for up to 12 months or longer after the last *APRETUDE* injection.

It is recommended that women breast-feed only if the expected benefit justifies the potential risk to the infant.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

There have been no studies to investigate the effect of *APRETUDE* on driving performance or the ability to operate machinery. The clinical status of the individual and the adverse event profile of *APRETUDE* should be borne in mind when considering the individual's ability to drive or operate machinery.

4.8 Adverse Reactions

Clinical trial data

Adverse drug reactions (ADRs) for cabotegravir were identified from the Phase III clinical studies; HPTN 083 and HPTN 084. In HPTN 083, the median time on blinded study product was 65 weeks and 2 days (1 day to 156 weeks and 1 day), with a total exposure on cabotegravir of 3270 person years. In HPTN 084, the median time on blinded study product was 64 weeks and 1 days (1 day to 153 weeks and 1 day), with a total exposure on cabotegravir of 1920 person years.

ADRs listed include those attributable to the oral or injectable formulations of cabotegravir. When frequencies differed between HPTN 083 and 084, the highest frequency category is quoted.

The most frequently reported ADRs in HPTN 083 were: Injection site reactions (82%), headache (17%) and diarrhoea (14%).

The most frequently reported ADRs in HPTN 084 were: Injection site reactions (38%), headache (23%) and transaminase increased (19%).

The ADRs identified in these studies are listed below by MedDRA system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ and $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ and $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ and $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$), including isolated reports.

Table 5 Adverse reactions¹

MedDRA System Organ Class (SOC)	Frequency Category	Adverse Reactions
Psychiatric disorders	Common	Abnormal dreams Insomnia Depression
Nervous system disorders	Very Common	Headache
	Common	Dizziness
	Uncommon	Vasovagal reactions (in response to injections)
Gastrointestinal disorders	Very Common	Diarrhoea
	Common	Nausea Abdominal pain ² Flatulence Vomiting
Hepatobiliary Disorders	Very Common	Transaminase increased ³
	Uncommon	Hepatotoxicity
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash ³
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia
General disorders and administrative site conditions	Very Common	Pyrexia ⁴ Injection site reactions ⁵ (pain and tenderness, nodule, induration)
	Common	Injection site reaction ⁵ (swelling, bruising, erythema, warmth, pruritus, anaesthesia) Fatigue Malaise
	Uncommon	Injection site reactions ⁵ (haematoma, discolouration, abscess)
Investigations	Uncommon	Weight increased

¹ The frequency of the identified ARs are based on all reported occurrences of the events and are not limited to those considered at least possibly related by the investigator.

² Abdominal pain includes the following grouped MedDRA preferred terms: upper abdominal pain and abdominal pain.

³ Rash includes the following grouped MedDRA preferred terms: rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash morbilliform, rash papular, rash pruritic.

⁴ Pyrexia includes the following grouped MedDRA preferred terms: pyrexia and feeling hot. The majority of pyrexia events were reported within one week of injections.

⁵ ISRs listed in the table have been seen in 2 participants or more.

Local Injection Site Reactions

In HPTN 083, 2% of participants discontinued cabotegravir because of ISRs.

Out of 20286 injections, 8900 ISRs were reported.

A total of 2117 participants received at least one injection. Of the 1740 (82%) participants who experienced at least one ISR, the maximum severity of ISRs reported was mild (Grade 1, 34% of participants), moderate (Grade 2, 46% of participants) or severe (Grade 3, 3% of participants). No participants experienced Grade 4 ISRs. The median duration of overall ISR events was 4 days. The proportion of participants reporting ISRs at each visit and the severity of the ISRs decreased over time.

In HPTN 084, no participants discontinued cabotegravir because of ISRs.

Out of 13068 injections, 1171 ISRs were reported.

A total of 1519 participants received at least one injection. Of the 578 (38%) participants who experienced at least one ISR, the maximum severity of ISRs reported was mild (Grade 1, 25% of participants), moderate (Grade 2, 13% of participants) or severe (Grade 3, <1% of participants). No participants experienced Grade 4 ISRs. The median duration of overall ISR events was 8 days. The proportion of participants reporting ISRs at each visit and the severity of the ISRs generally decreased over time.

Weight increased

At the Week 41 and 97 timepoints in HPTN 083, participants who received cabotegravir gained a median of 1.2 kg (IQR -1.0, 3.5; n=1623) and 2.1 kg (IQR; -0.9, 5.9 n=601) in weight from baseline, respectively; those in the tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) group gained a median of 0.0 kg (IQR -2.1, 2.4, n=1611) and 1.0 kg (IQR; -1.9, 4.0 n=598) in weight from baseline, respectively.

At the Week 41 and 97 timepoints in HPTN 084, participants who received cabotegravir gained a median of 2.0 kg (IQR 0.0, 5.0; n=1151) and 4.0 kg (IQR; 0.0, 8.0, n=216) in weight from baseline, respectively; those in the tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) group gained a median of 1.0 kg (IQR -1.0, 4.0, n=1131) and 3.0 kg (IQR; -1.0, 6.0 n=218) in weight from baseline, respectively.

Changes in laboratory chemistries

In both HPTN 083 and HPTN 084, a similar proportion of participants in the cabotegravir and TDF/FTC groups were observed to have elevated hepatic transaminases (ALT/AST) levels and maximum post baseline increases were mostly Grades 1 and 2. In HPTN 083, the number of participants in the cabotegravir vs TDF/FTC groups who experienced maximum post baseline Grade 3 or 4 ALT levels were 40 (2%) vs 44 (2%) and Grade 3 or 4 AST levels were; 68 (3%) vs 79 (3%), respectively. In HPTN 084, the number of participants in the cabotegravir vs TDF/FTC groups who experienced maximum post baseline Grade 3 or 4 ALT levels were 12 (<1%) vs 18 (1%) and Grade 3 and 4 AST levels were; 15 (<1%) vs 14 (<1%), respectively.

A few participants in both the cabotegravir and TDF/FTC groups had adverse events of AST or ALT increased which resulted in discontinuation of study product. In HPTN 083, the number of participants in the cabotegravir vs TDF/FTC groups who discontinued due to ALT increased were: 29 (1%) vs 31 (1%) and due to AST increased were 7 (<1%) vs 8 (<1%), respectively. In HPTN 084, the number of participants in the cabotegravir vs TDF/FTC groups who

discontinued due to ALT increased were 12 (<1%) vs 15 (<1%) and there were no discontinuations due to AST increased.

Paediatric population

Based on data from the Week 16 analysis of the MOCHA study in 23 HIV-infected adolescents (aged at least 12 years and weighing 35 kg or more) receiving background cART, no new safety concerns were identified in adolescents with the addition of oral cabotegravir followed by injectable cabotegravir (n=8) when compared with the safety profile established with cabotegravir in adults (*see Clinical Studies*).

Post-marketing data

No data

4.9 Overdosage

Symptoms and signs

There is currently no experience of overdose with *APRETUDE*.

Treatment

There is no specific treatment for overdose with *APRETUDE*. If overdose occurs, the individual should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary. Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.

Cabotegravir is known to be highly protein bound in plasma; therefore, dialysis is unlikely to be helpful in removal of drug from the body. Management of overdose with *APRETUDE* injection should take into consideration the prolonged exposure to drug following an injection (*see 4.4 Warnings and Precautions*).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamics

ATC code

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use, integrase inhibitor, ATC code: J05AJ04

Mechanism of action

Cabotegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle.

Pharmacodynamic effects

Antiviral Activity in cell culture

Cabotegravir exhibited antiviral activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 with mean concentration of cabotegravir necessary to reduce viral replication by 50 percent (EC₅₀) values of 0.22 nM in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), 0.74 in 293T cells and 0.57 nM in MT-4 cells. Cabotegravir demonstrated antiviral activity in cell culture against a panel of 24 HIV-1 clinical isolates (three in each group of M clades A, B, C, D, E, F, and G, and 3 in group O) with EC₅₀ values ranging from 0.02 nM to 1.06 nM for HIV-1. Cabotegravir EC₅₀

values against three HIV-2 clinical isolates ranged from 0.10 nM to 0.14 nM. No clinical data is available in patients with HIV-2.

Antiviral Activity in combination with other antiviral agents

No drugs with inherent anti-HIV activity were antagonistic to cabotegravir's antiretroviral activity (*in vitro* assessments were conducted in combination with rilpivirine, lamivudine, tenofovir and emtricitabine).

Effect of Human Serum and Serum Proteins

In vitro studies suggested a 408-fold shift in IC₅₀ of cabotegravir in the presence of 100% human serum (by method of extrapolation), and the protein adjusted IC₅₀ (PA-IC₅₀) was estimated to be 102 nM in MT4 cells.

Resistance in vitro

Isolation from wild-type HIV-1 and activity against resistant strains: Viruses with >10-fold increase in cabotegravir EC₅₀ were not observed during the 112-day passage of strain IIB. The following integrase (IN) mutations emerged after passaging wild type HIV-1 (with T124A polymorphism) in the presence of cabotegravir: Q146L (fold-change range 1.3-4.6), S153Y (fold-change range 2.8-8.4) and I162M (fold-change = 2.8). As noted above, the detection of T124A is selection of a pre-existing minority variant that does not have differential susceptibility to cabotegravir. No amino acid substitutions in the integrase region were selected when passaging the wild-type HIV-1 NL-432 in the presence of 6.4 nM of cabotegravir through Day 56.

Among the multiple mutants, the highest fold-change was observed with mutants containing Q148K or Q148R. E138K/Q148H resulted in a 0.92-fold decrease in susceptibility to cabotegravir but E138K/Q148K resulted in an 81-fold decrease in susceptibility to cabotegravir. G140C/Q148R and G140S/Q148R resulted in a 22- and 12-fold decrease in susceptibility to cabotegravir, respectively. While N155H did not alter susceptibility to cabotegravir, N155H/Q148R resulted in a 61-fold decrease in susceptibility to cabotegravir.

Resistance in vivo

HPTN 083

In the primary analysis of the HPTN 083 study, there were 13 incident infections on the cabotegravir arm and 39 incident infections on the tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) arm. In the cabotegravir arm, 5 incident infections occurred when receiving cabotegravir PrEP injections, of which 4 participants received on-time injections and 1 participant had one injection off-schedule. Five incident infections occurred \geq 6 months after the last dose of cabotegravir PrEP. Three incident infections occurred during the oral lead-in period.

HIV genotyping and phenotyping were attempted at the first visit where HIV viral load was >500 copies/mL. Of the 13 incident infections in the cabotegravir arm, 4 participants had INSTI resistance mutations. In the TDF/FTC arm, the 4 participants with NRTI resistance (including 3 who had multi-class resistance) included 3 with M184V/I and one with K65R.

None of the 5 participants who were infected after prolonged interruption from cabotegravir administration had INSTI resistance mutations. Neither genotype nor phenotype could be generated for one of the 5 participants, with just 770 copies/mL HIV-1 RNA. Integrase phenotype could not be generated for one of the remaining 4 participants. The remaining 3 participants retained susceptibility to all INSTIs.

Three participants became infected during the oral lead-in phase, prior to receiving cabotegravir injections. One participant with undetectable plasma cabotegravir levels had no INSTI resistance mutations and was susceptible to all INSTIs. Two participants with detectable plasma cabotegravir concentrations had INSTI resistance mutations. The first participant had INSTI resistant mutations E138E/K, G140G/S, Q148R and E157Q. Integrase phenotype could not be generated. The second participant had INSTI resistance mutations E138A and Q148R. This virus was resistant to cabotegravir (fold-change =5.92) but susceptible to dolutegravir (fold-change=1.69).

Five participants acquired HIV-1, despite on time cabotegravir injections for 4 participants and one off-schedule injection for one participant. Two participants had viral loads too low to analyse. The third participant had no INSTI resistance mutations at the first viraemic visit (Week 17) but had R263K at 112 and 117 days later. While phenotype could not be determined 112 days later, day 117 phenotype showed this virus to be susceptible to both cabotegravir (fold-change= 2.32) and dolutegravir (fold-change=2.29). The fourth participant had INSTI resistance mutations G140A and Q148R. Phenotype showed resistance to cabotegravir (fold-change=13) but susceptibility to dolutegravir (fold-change=2.09). The fifth participant had no INSTI resistance mutations.

In addition to the 13 incident infections, one further participant was HIV-1 infected at enrolment and had no INSTI resistance mutations at that time, however, 60 days later, INSTI resistance mutation E138K and Q148K were detected. Phenotype could not be generated.

Following the primary analysis, extended retrospective virologic testing was performed to better characterise the timing of HIV infections. As a result, one of the 13 incident infections in a participant receiving on time cabotegravir injections was determined to be a prevalent infection.

HPTN 084

In the primary analysis of the HPTN 084 study, there were 4 incident infections on the cabotegravir arm and 36 incident infections on the TDF/FTC arm.

In the cabotegravir arm, 2 incident infections occurred while receiving injections; one participant had 3 delayed cabotegravir injections and both had been non-adherent to oral cabotegravir.

Two incident infections occurred after the last dose of oral cabotegravir; both participants were non-adherent to oral cabotegravir. The first HIV positive visit occurred approx. 11 weeks after enrolment for one participant and 57 weeks after enrolment for the other.

HIV genotyping was attempted at the first visit where HIV viral load was >500 c/mL (first viraemic visit). HIV genotyping results were available for 3 of the 4 cabotegravir arm participants. No major INSTI resistance mutations were detected.

HIV genotyping results were available for 33 of the 36 incident infections in the TDF/FTC group. One participant had a major NRTI mutation (M184V); this participant also had NNRTI resistance with the mutation K103N. Nine other participants had NNRTI resistance (7 had K103N, alone or with E138A or P225H; 1 had K101E alone; 1 had E138K alone).

Following the primary analysis, extended retrospective virologic testing was performed to better characterize the timing of HIV-1 infections. As a result, 1 of the 4 HIV-1 incident infections in participants receiving cabotegravir was determined to be a prevalent infection.

Effects on Electrocardiogram

In a randomised, placebo-controlled, three-period cross-over trial, 42 healthy subjects were randomized into 6 random sequences and received three doses of oral administration of placebo, cabotegravir 150 mg every 12 hours (mean steady-state C_{max} was approximately 2.8-fold and 5.6-fold above the 30 mg oral once-daily dose and the 600 mg cabotegravir injection every 2 month dose, respectively), or single dose of moxifloxacin 400 mg (active control). After baseline and placebo adjustment, the maximum time-matched mean QTc change based on Fridericia's correction method (QTcF) for cabotegravir was 2.62 msec (1-side 90% upper CI:5.26 msec). Cabotegravir did not prolong the QTc interval over 24 hours post-dose.

5.2 Pharmacokinetics

Oral

Cabotegravir pharmacokinetics is similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of cabotegravir is moderate to high. In Phase I studies in healthy subjects, between-subject CVb% for AUC, C_{max} , and C_{tau} ranged from 34 to 91% across healthy subject studies. Within-subject variability (CVw%) is lower than between-subject variability.

Suspension for Injection

Cabotegravir pharmacokinetics is similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of cabotegravir is moderate to high. In HIV-infected subjects participating in Phase III studies, between-subject CVb% for C_{tau} ranged from 39 to 48%. Higher between-subject variability ranging from 65 to 76% was observed with single dose administration of long-acting cabotegravir injection.

Table 6. Pharmacokinetic parameters following cabotegravir orally once daily, and initiation and every 2 month continuation intramuscular injections

Dosing Phase	Dosage Regimen	Geometric Mean (5 th , 95 th Percentile) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\cdot h/mL$)	C_{max} (μ/mL)	C_{tau} (μ/mL)
Oral lead-in ^c	30 mg once daily	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
Initial injection ^d	600 mg IM Initial Dose	1591 (714, 3245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
Every 2-month injection ^e	600 mg IM Every 2-month	3764 (2431, 5857)	4.0 (2.3, 6.8)	1.6 (0.8, 3.0)

^a Pharmacokinetic (PK) parameter values were based on individual post-hoc estimates from population PK models for patients in Phase III treatment studies of HIV treatment studies.

^b tau is dosing interval: 24 hours for oral administration; 1 month for the initial injection and 2 months for every 2 months for IM injections of extended-release injectable suspension.

^c Oral lead-in pharmacokinetic parameter values represent steady-state.

^d Initial injection C_{max} values primarily reflect oral dosing because the initial injection was administered on the same day as the last oral dose; however, the AUC_(0-tau) and C_{tau} values reflect the initial injection. When administered without oral lead-in to HIV infected recipients (n = 110), the observed cabotegravir geometric mean (5th, 95th percentile) C_{max} (1 week post-initial injection) was 1.89 mcg/mL (0.438, 5.69) and C_{tau} was 1.43 mcg/mL (0.403, 3.90).

^e Pharmacokinetic parameter values represent steady state.

Absorption

Oral

Cabotegravir is rapidly absorbed following oral administration, with median T_{max} at 3 hours post dose for tablet formulation. The linearity of cabotegravir pharmacokinetics is dependent

on dose and formulation. Following oral administration of tablet formulations, cabotegravir pharmacokinetics was dose-proportional to slightly less than proportional to dose from 5 mg to 60 mg. With once daily dosing, pharmacokinetic steady-state is achieved by 7 days.

APRETUDE may be administered with or without food. Food increased the extent of absorption of cabotegravir. Bioavailability of cabotegravir is independent of meal content: high fat meals increased cabotegravir AUC_(0-∞) by 14% and increased C_{max} by 14% relative to fasted conditions. These increases are not clinically significant.

The absolute bioavailability of cabotegravir has not been established.

Suspension for Injection

Cabotegravir injection exhibits absorption-limited pharmacokinetics because cabotegravir is slowly absorbed into the systemic circulation from the gluteal muscle resulting in sustained plasma concentrations. Following a single 600 mg intramuscular dose, plasma cabotegravir concentrations are detectable on the first day with median cabotegravir concentrations at 4 hours post dose of 0.290 mg/mL, which is above *in-vitro* PA-IC90 of 0.166 mg/mL, and reach maximum plasma concentration with a median T_{max} of 7 days. Target concentrations are achieved following the initial IM injection (see Table 6). Cabotegravir has been detected in plasma up to 52 weeks or longer after administration of a single injection.

Plasma cabotegravir exposure increases in proportion or slightly less than in proportion to dose following single and repeat IM injection of doses ranging from 100 to 800 mg.

Distribution

Cabotegravir is highly bound (approximately >99%) to human plasma proteins, based on *in vitro* data. Following administration of oral tablets, the mean apparent oral volume of distribution (V_z/F) in plasma was 12.3 L. In humans, the estimate of plasma cabotegravir V_c/F was 5.27 L and V_p/F was 2.43 L. These volume estimates, along with the assumption of high F, suggest some distribution of cabotegravir to the extracellular space.

Cabotegravir is present in the female and male genital tract, following a single 3 mL (600 mg) IM injection, as observed in a study in healthy participants (n=15). Median cabotegravir concentrations at Day 3 (the earliest tissue PK sample) were 0.49 mg/mL in cervical tissue, 0.29 mg/mL in cervicovaginal fluid, 0.37 mg/mL in vaginal tissue, 0.32 mg/mL in rectal tissue, and 0.69 mg/mL in rectal fluid, which are above the *in vitro* PA-IC90.

Metabolism

Cabotegravir is primarily metabolised by UGT1A1 with a minor UGT1A9 component. Cabotegravir is the predominant circulating compound in plasma, representing > 90% of plasma total radiocarbon. Following oral administration in humans, cabotegravir is primarily eliminated through metabolism; renal elimination of unchanged cabotegravir is low (<1% of the dose). Forty-seven percent of the total oral dose is excreted as unchanged cabotegravir in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed drug or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Cabotegravir was observed to be present in duodenal bile samples. The glucuronic acid metabolite was also present in some but not all of the duodenal bile samples. Twenty-seven percent of the total oral dose is excreted in the urine, primarily as a glucuronide metabolite (75% of urine radioactivity, 20% of total dose).

Elimination

Oral

Cabotegravir has a mean terminal half-life of 41 h and an apparent clearance (CL/F) of 0.21 L per hour based on population pharmacokinetic analyses.

Suspension for Injection

Cabotegravir mean apparent terminal phase half-life is absorption-rate limited and is estimated to be 5.6 to 11.5 weeks after a single dose IM injection. The significantly longer apparent half-life compared to oral administration reflects absorption from the injection site into the systemic circulation. The apparent CL/F was 0.151 L/h.

Special patient populations

Gender

Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of cabotegravir. In addition, no clinically relevant differences in plasma cabotegravir concentrations were observed in the HPTN 083 study by gender, including in cisgender men and transgender women with or without cross-sex hormone therapy use. Therefore, no dose adjustment is required on the basis of gender.

Race

Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of cabotegravir, therefore no dosage adjustment is required on the basis of race.

BMI

Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of BMI on the exposure of cabotegravir, therefore no dose adjustment is required on the basis of BMI.

Adolescents

Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant differences in exposure between the HIV-1 infected adolescent and HIV-1 infected and uninfected adult participants from the cabotegravir development programme, therefore, no dosage adjustment is needed for adolescents weighing ≥ 35 kg.

Table 7. Predicted pharmacokinetic parameters following cabotegravir orally once daily, and initiation and every 2 month continuation intramuscular injections in Adolescent Participants aged 12 to less than 18 years (≥ 35 kg)

Dosing Phase	Dosage Regimen	Geometric Mean (5 th , 95 th Percentile) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Oral lead-in ^c	30 mg once daily	193 (106, 346)	14.4 (8.02,25.5)	5.79 (2.48,12.6)
Initial injection ^d	600 mg IM Initial Dose	2123 (881, 4938)	11.2 (5.63,21.5)	1.84 (0.64,4.52)
Every 2-month injection ^e	600 mg IM Every 2-month	4871 (2827, 8232)	7.23 (3.76,14.1)	2.01 (0.64,4.73)

^a Pharmacokinetic (PK) parameter values were based on population PK model simulations in a virtual HIV-1 infected adolescent population weighing 35-156 kg.

^b tau is dosing interval: 24 hours for oral administration; 1 month for the initial injection, 2 months for every 2 months for IM injections of extended-release injectable suspension.

^c Oral lead-in pharmacokinetic parameter values represent steady-state.

^d Initial injection C_{max} values primarily reflect oral dosing because the initial injection was administered on the same day as the last oral dose; however, the AUC_(0-tau) and C_{tau} values reflect the initial injection.

^e Pharmacokinetic parameter values represent steady state.

Children

The pharmacokinetics and dosing recommendations of cabotegravir in children less than 12 years of age or 35 kg or less have not been established.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis of cabotegravir revealed no clinically relevant effect of age on cabotegravir exposure.

Pharmacokinetic data for cabotegravir in subjects of >65 years old are limited.

Renal impairment

No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with severe renal impairment (CrCL <30 mL/min and not on dialysis) and matching healthy subjects were observed. No dosage adjustment is necessary for individuals with mild to severe renal impairment (not on dialysis). Cabotegravir has not been studied in individuals on dialysis.

Hepatic impairment

No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with moderate hepatic impairment and matching healthy subjects were observed. No dosage adjustment is necessary for individuals with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of cabotegravir has not been studied.

HBV and HCV Infected Individuals

There are no data for the use of cabotegravir in subjects with HBV and HCV infection in PrEP studies.

Polymorphisms in Drug Metabolising Enzymes

In a meta-analysis of healthy and HIV-infected subjects, HIV-infected subjects with UGT1A1 genotypes conferring poor cabotegravir metabolism had a 1.2-fold increase in mean steady-state cabotegravir AUC, C_{max} , and C_{tau} following cabotegravir injection vs. 1.38-fold mean increase following oral cabotegravir administration. This was similar to 1.3- to 1.5-fold mean increase in steady-state cabotegravir, cabotegravir AUC, C_{max} , and C_{tau} observed following oral cabotegravir in healthy and HIV infected subjects combined. These differences are not considered clinically relevant. Polymorphisms in UGT1A9 were not associated with differences in the pharmacokinetics of cabotegravir, therefore, no dose adjustment is required in subjects with either UGT1A1 or UGT1A9 polymorphisms.

Clinical studies

Clinical efficacy and safety

The efficacy of cabotegravir for PrEP has been evaluated in two randomised (1:1), double blind, multi-site, two-arm, controlled studies. The efficacy of cabotegravir was compared with daily oral tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC).

Participants randomised to receive cabotegravir initiated oral lead-in dosing with one 30 mg cabotegravir tablet and a placebo daily, for up to 5 weeks, followed by cabotegravir intramuscular (IM) injection (single 600 mg [3 mL] injection, at months 1, 2 and every 2 months thereafter and a daily placebo tablet. Participants randomised to receive TDF/FTC initiated oral TDF 300 mg/FTC 200 mg and placebo for up to 5 weeks, followed by oral TDF

300 mg/FTC 200 mg daily and placebo (IM) injection (3 mL, 20% lipid injectable emulsion at months 1, 2 and every 2 months thereafter).

HPTN 083

In HPTN 083, a non-inferiority study, 4566 cisgender men and transgender women who have sex with men, were randomised 1:1 and received either cabotegravir (n=2281) or TDF/FTC (n=2285) as blinded study medication up to Week 153.

At baseline, the median age of participants was 26 years, 12% were transgender women, 72% were non-white and 67% were < 30 years.

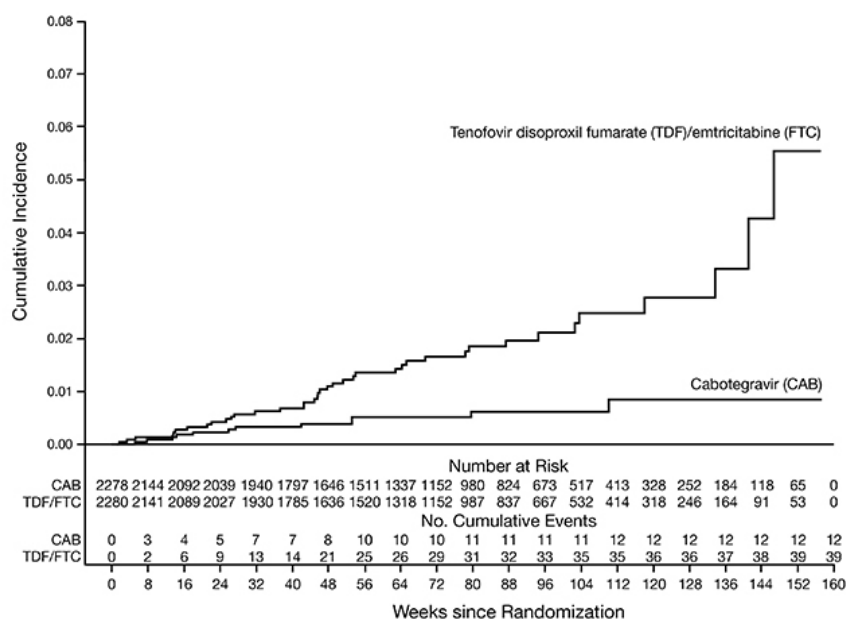
The primary endpoint was the rate of incident HIV infections among participants randomised to oral cabotegravir and cabotegravir injections compared to oral TDF/FTC (corrected for early stopping). The primary analysis demonstrated the superiority of cabotegravir compared to TDF/FTC with a 66% reduction in the risk of acquiring incident HIV infection, hazard ratio (95% CI) 0.34 (0.18, 0.62); further testing revealed one of the infections on cabotegravir to be prevalent then yielding a 69% reduction in the risk of incident infection relative to TDF/FTC (see Table 8).

Table 8. Primary Efficacy Endpoint: Comparison of Rates of Incident HIV Infections during Randomised Phase in HPTN 083 (mITT, extended retrospective virologic testing)

	Cabotegravir (N=2278)	TDF/FDC (N=2281)	Superiority P-Value
Person years	3211	3193	
HIV-1 incident infections (incidence rate per 100 person years)	12 ^a (0.37)	39 (1.22)	
Hazard ratio (95% CI)	0.31 (0.16, 0.58)		p=0.0003

^a Following the primary analysis, extended retrospective virologic testing was performed to better characterize the timing of HIV infections. As a result, one of the 13 incident infections on CAB was determined to be a prevalent infection. The original hazard ratio (95% CI) from the primary analysis is 0.34 (0.18, 0.62). **Figure 1.**

Cumulative Incidence of HIV Infections (mITT)



Findings from all subgroup analyses were consistent with the overall protective effect, with a lower rate of incident HIV-1 infections observed for participants randomised to the cabotegravir group compared with participants randomised to the TDF/FTC group (see Table 9).

Table 9. Rate of incident HIV-1 infection by subgroup in HPTN 083 (mITT, extended retrospective virologic testing)

Subgroup	Cabotegravir incidence per 100 person years	Cabotegravir person years	TDF/FTC incidence per 100 person years	TDF/FTC person years	HR (95% CI)
Age					
<30 years	0.47	2110	1.66	1987	0.29 (0.15, 0.59)
≥30 years	0.18	1101	0.50	1206	0.39 (0.08, 1.84)
Gender					
MSM	0.35	2836	1.14	2803	0.32 (0.16, 0.64)
TGW	0.54	371	1.80	389	0.34 (0.08, 1.56)
Race (US)					
Black	0.58	691	2.28	703	0.26 (0.09, 0.76)
Non-Black	0.00	836	0.50	801	0.11 (0.00, 2.80)
Region					
US	0.26	1528	1.33	1504	0.21 (0.07, 0.60)
Latin America	0.49	1020	1.09	1011	0.47 (0.17, 1.35)
Asia	0.35	570	1.03	581	0.39 (0.08, 1.82)
Africa	1.08	93	2.07	97	0.63 (0.06, 6.50)

MSM= cisgender men who have sex with men

TGW = Transgender women who have sex with men

HPTN 084

In HPTN 084, a superiority study, 3224 cisgender women were randomised 1:1 and received either cabotegravir (n=1614) or TDF/FTC (n=1610) as blinded study medication up to Week 153.

At baseline, the median age of participants was 25 years, >99% were non-white, >99% were cisgender women and 49% were <25 years of age.

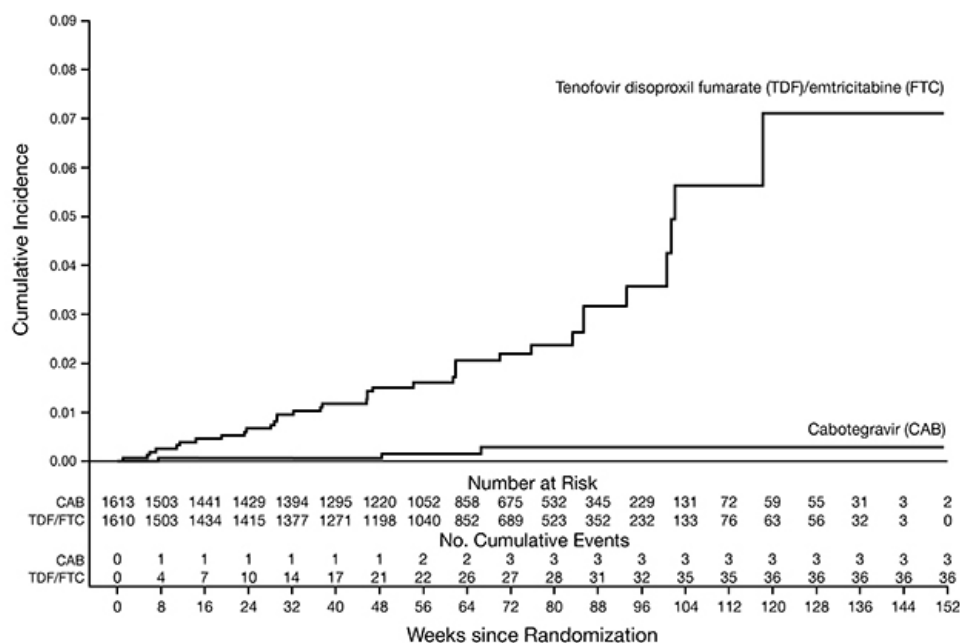
The primary endpoint was the rate of incident HIV infections among participants randomised to oral cabotegravir and cabotegravir injections compared to oral TDF/FTC (corrected for early stopping). The primary analysis demonstrated the superiority of cabotegravir compared to TDF/FTC with an 88% reduction in the risk of acquiring incident HIV-1 infection hazard ratio (95% CI) 0.12 (0.05, 0.31); further testing revealed 1 of the infections on cabotegravir to be prevalent then yielding a 90% reduction in the risk of HIV-1 incident infection relative to TDF/FTC (see Table 10).

Table 10. Primary Efficacy Endpoint in HPTN 084: Comparison of Rates of Incident HIV Infections during Randomised Phase (mITT, extended retrospective virologic testing)

	Cabotegravir (N=1613)	TDF/FDC (N=1610)	Superiority P-Value
<u>Person years</u>	1960	1946	
HIV-1 incident infections (incidence rate per 100 person years)	3 ^a (0.15)	36 (1.85)	
Hazard ratio (95% CI)	0.10 (0.04, 0.27)		p<0.0001

^a Following the primary analysis, extended retrospective virologic testing was performed to better characterize the timing of HIV-1 infections. As a result, 1 of the 4 HIV-1 incident infections in participants receiving cabotegravir was determined to be a prevalent infection. The original hazard ratio corrected for early stopping (95% CI) from the primary analysis is 0.12 (0.05, 0.31).

Figure 2. Cumulative Incidence of HIV Infections (mITT)



Findings from pre-planned subgroup analyses were consistent with the overall protective effect, with a lower rate of incident HIV-1 infections observed for participants randomised to the cabotegravir group compared with participants randomised to the TDF/FTC group (see Table 11).

Table 11. Rate of incident HIV-1 infection by subgroup in HPTN 084 (mITT, extended retrospective virologic testing)

Subgroup	Cabotegravir incidence per 100 person years	Cabotegravir person years	TDF/FTC incidence per 100 person years	TDF/FTC person years)	HR (95% CI)
Age					
<25 years	0.23	868	2.34	853	0.12 (0.03, 0.46)
≥25 years	0.09	1093	1.46	1093	0.09 (0.02, 0.49)
BMI					
<30	0.22	1385	1.88	1435	0.12 (0.04, 0.38)
≥30	0.00	575	1.76	511	0.04 (0.00, 0.93)

MOCHA (HIV-infected adolescents)

The safety, tolerability and pharmacokinetics of oral and injectable cabotegravir are being assessed in an ongoing Phase I/II multicentre, open-label, non-comparative study, MOCHA (IMPAACT 2017, Study 208580). 8 HIV-1 infected and virologically suppressed adolescents, aged 12 to <18 years, weighing at least 35 kg were enrolled and received one 30 mg cabotegravir tablet, daily, for 1 month followed by monthly cabotegravir injections (month 1: 600 mg injection, months 2 and 3: 400 mg injection) for a further 3 months, while continuing background cART.

At baseline, the median age of participants was 14.5 years, the median weight was 57.2 kg, 25% were female, 100% were non-white, no participants had a CD4+ cell count less than 350 cells per mm³.

The primary endpoints at Week 16 for cabotegravir participants were to confirm the doses, safety and pharmacokinetics for oral and injectable cabotegravir, in HIV-infected, virologically suppressed adolescents.

In the Week 16 analysis, observed pharmacokinetics parameters in adolescents met the exposure targets, based on adult data for both oral and injectable cabotegravir (see 5.2 *Pharmacokinetics, Special Populations, 4.8 Adverse Reactions*).

Non-Clinical Information

Carcinogenesis/mutagenesis

Cabotegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay. Cabotegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat.

Reproductive Toxicology

Fertility

Cabotegravir when administered orally to male and female rats at 1000 mg/kg/day (>30 times the exposure in humans at the Maximum Recommended Human Dose [MHRD] of 30 mg oral or 400 mg IM dose) for up to 26 weeks did not cause adverse effects on male or female

reproductive organs or spermatogenesis. No functional effects on male or female mating or fertility were observed in rats given cabotegravir at doses up to 1000 mg/kg/day.

Pregnancy

In an embryo-foetal development study there were no adverse developmental outcomes following oral administration of cabotegravir to pregnant rabbits at doses up to 2000mg/kg/day (0.66 times the exposure in humans at the MRHD of 30 mg oral or approximately 1 times 400 mg IM dose) or to pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg/day (>30 times the exposure in humans at the MRHD of 30 mg oral or 400 mg IM dose). In rats, alterations in foetal growth (decreased body weights) in the absence of maternal toxicity were observed at 1,000 mg/kg/day. Studies in pregnant rats showed that cabotegravir crosses the placenta and can be detected in foetal tissue.

Non-clinical data from rat pre- and post-natal (PPN) studies at 1,000 mg/kg/day (>30 times the exposure in humans at the MRHD of 30 mg oral or 400 mg IM dose) cabotegravir delayed the onset of parturition, and in some rats, this delay was associated with an increased number of stillbirths and neonatal mortalities immediately after birth. A lower dose of 5 mg/kg/day cabotegravir (>10 times the exposure in humans at the MRHD of 30 mg oral or 400 mg IM dose) was not associated with delayed parturition or neonatal mortality in rats. In rabbit and rat studies there was no effect on survival when foetuses were delivered by caesarean section. When rat pups born to cabotegravir-treated dams were cross-fostered at birth and nursed by control mothers, similar incidences of neonatal mortalities were observed.

Animal toxicology and/or pharmacology

The effect of prolonged daily treatment with high doses of cabotegravir has been evaluated in repeat oral dose toxicity studies in rats (26 weeks) and in monkeys (39 weeks). There were no drug-related adverse effects in rats or monkeys given cabotegravir orally at doses up to 1000 mg/kg/day or 500 mg/kg/day, respectively.

In the 14 day monkey toxicity study, a dose of 1000 mg/kg/day was not tolerated and resulted in morbidity associated with gastro-intestinal (GI) effects (body weight loss, emesis, loose/watery faeces, and moderate to severe dehydration).

In the 28 day monkey toxicity study, end of study exposure at 500 mg/kg/day was similar to that achieved in the 14-day study at 1000 mg/kg/day. This suggests that GI intolerance observed in the 14 day study was the result of local drug administration and not systemic toxicity.

In a 3 month study in rats, when cabotegravir was administered by monthly sub-cutaneous (SC) injection (up to 100 mg/kg/dose); monthly IM injection (up to 75 mg/kg/dose) or weekly SC injection (100 mg/kg/dose), there were no adverse effects noted and no new target organ toxicities (at exposures >30 times the exposure in humans at the MRHD of 400 mg IM dose).

6. PHARMACEUTICAL INFORMATION

6.1 List of Excipients

Film-coated tablets

Tablet core

Lactose Monohydrate

Microcrystalline Cellulose

Hypromellose (E464)

Sodium Starch Glycolate (Type A)

Magnesium Stearate

Tablet coating

Hypromellose (E464)

Titanium Dioxide (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Suspension for Injection

Mannitol (E421)

Polysorbate 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Water for injections

6.2 Incompatibilities

Film-coated tablets

None

Suspension for Injection

In the absence of compatibility studies *APRETUDE* injection must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf Life

The expiry date is indicated on the packaging.

6.4 Storage

Unopened packs (Suspension for Injection and Film-coated tablets)

The storage conditions are detailed on the packaging.

Open packs

Suspension for Injection

Once the suspension has been drawn into the syringe, the injection should be administered as soon as possible, but may be stored for up to 2 hours at room temperature. If 2 hours are exceeded, the medication, syringe and needle must be discarded.

6.5 Nature and Contents of Container

Film-coated tablets

APRETUDE tablets are supplied in HDPE (high density polyethylene) bottles with child-resistant closures.

Suspension for Injection

Vial only pack (single entity vial SEV):

APRETUDE Injection, 200 mg/mL prolonged-release suspension for injection. *APRETUDE* is presented in a glass vial.

6.6 Use and Handling

See the Instructions for Use leaflet for complete administration instructions with illustrations.

Not all presentations are available in every country.

7. Marketing Authorization Holder

GlaxoSmithKline (Thailand)

8. Marketing Authorization Numbers

Apretude (film-coated tablets): 1C 23/66 (NC)

Apretude (suspension for injection): 1C 24/66 (NC)

9. Date of Authorization

20 November 2023

10. Date of Revision of the Text

22 November 2023

Version number: GDS02/IPI02

Date of issue: 27 Oct 2021

Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies

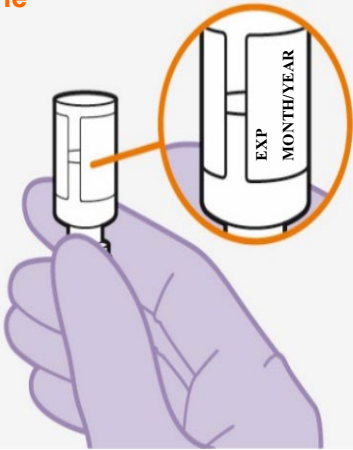

[ViiV Healthcare logo]

INSTRUCTIONS FOR USE

The following information is intended for healthcare professionals only:

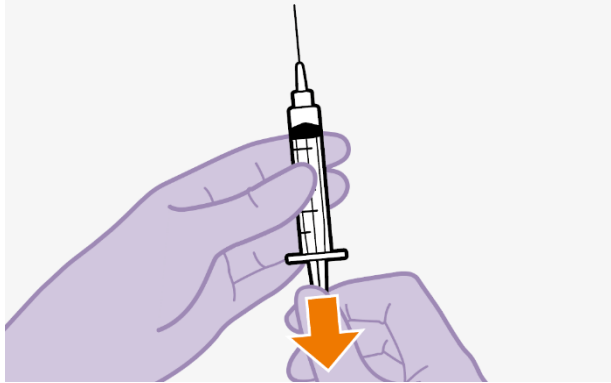
For Single Entity Vial (SEV) packs:

<p>APRETUDE</p> <p>600 mg</p> <p>prolonged-release suspension for injection</p> <p>cabotegravir</p> <p>For intramuscular use</p> <p>Instructions for Use</p> <p>3 mL</p>
<p>Overview</p> <p>At each visit, one injection is required; <i>APRETUDE</i> 3 mL (600mg).</p> <p><i>APRETUDE</i> is a suspension that does not need further dilution or reconstitution.</p> <p><i>APRETUDE</i> is for intramuscular use only. It must be administered to the gluteal sites.</p> <p>Note: The ventrogluteal site is recommended.</p>
<p>Storage information</p> <ul style="list-style-type: none">The storage conditions are detailed on packaging. <p>Do not freeze.</p>
<p>Your pack contains</p> <ul style="list-style-type: none">1 vial of <i>APRETUDE</i>

To prepare the injection	
<ul style="list-style-type: none"> • 1 Luer-Lock syringe (5 mL) • 1 Luer-Lock aspiration needle or aspiration device (to draw up the suspension) 	
To administer the injection	
<ul style="list-style-type: none"> • 1 additional Luer-Lock needle (use safety needle if available) of 23 gauge, 1.5 inches <p>Consider the patient's build and use medical judgment to select an appropriate injection needle length.</p>	
You will also need	
<ul style="list-style-type: none"> • Non-sterile gloves • 2 alcohol swabs • 1 gauze pad • A suitable sharps container 	
Preparation	
1. Inspect vial	
<p>Check expiry date and medicine</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Check that the expiry date has not passed. • Inspect the vial immediately. If you can see foreign matter, do not use the product. <p>Note:</p> <p>The <i>APRETUDE</i> vial has a brown tint to the glass.</p> <p>Do not use if the expiry date has passed.</p>
2. Shake vigorously	
<p>10 sec</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hold the vial firmly and vigorously shake for a full 10 seconds as shown. • Invert the vial and check the resuspension. It should look uniform. If the suspension is not uniform, shake the vial again. • It is also normal to see small air bubbles. • Remove the cap from the vial. • Wipe the rubber stopper with an alcohol swab.

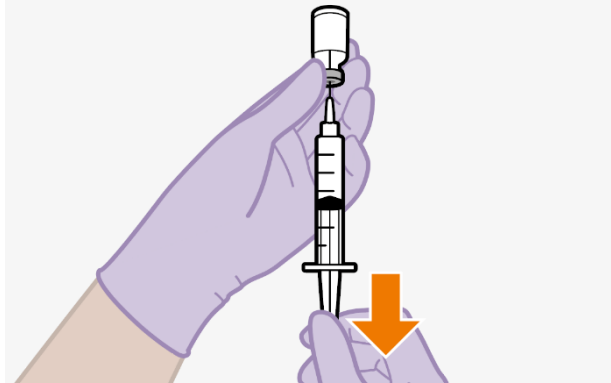
Do not allow anything to touch the rubber stopper after wiping it.

3. Prepare syringe and needle



- Continue to prepare the injection in line with local guidelines.
- Example: attach the aspiration needle to the syringe.
- It is recommended that you inject 1 mL of air into the vial to allow the required volume to be drawn up.

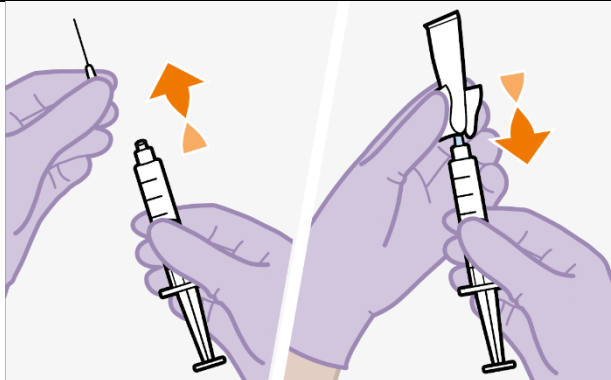
4. Slowly draw up dose



- Invert the syringe and vial, and slowly withdraw as much of the liquid as possible into the syringe. There might be more liquid than dose amount.

Note: Check that the suspension looks uniform and white to light pink.

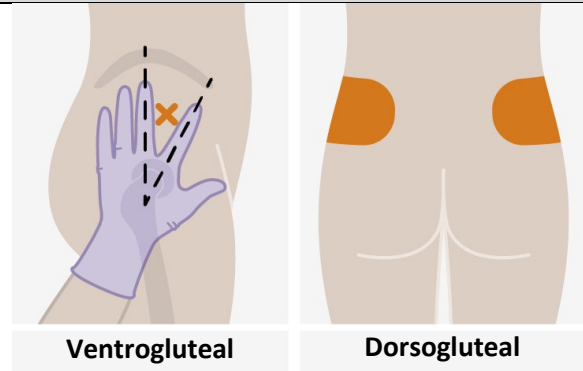
5. Attach injection needle



- Peel open the needle packaging part way to expose the needle base.
- Keeping the syringe upright, firmly twist the syringe onto the injection needle.
- Attach injection needle.
- Remove the needle packaging from the needle.

Injection

6. Prepare injection site

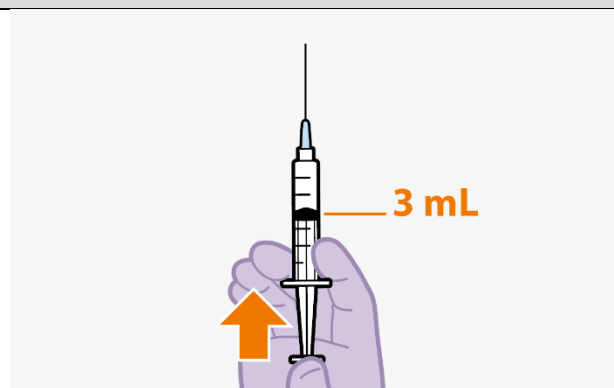


Injections must be administered to the gluteal sites. Select from the following areas for the injection:

- Ventrogluteal (recommended)
- Dorsogluteal (upper outer quadrant)

Note: For gluteal intramuscular use only. **Do not** inject intravenously.

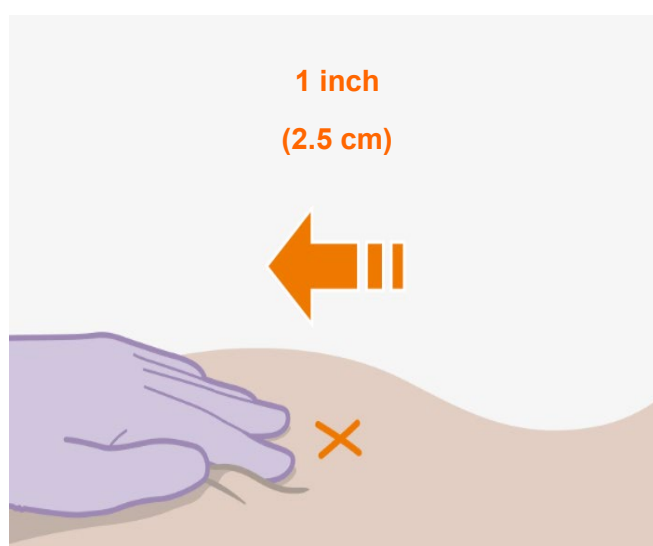
7. Remove extra liquid



- Pull off the injection needle cap.
- Hold the syringe with the needle pointing up. Press the plunger to the 3 mL dose to remove extra liquid and any air bubbles.

Note: Clean the injection site with an alcohol swab. Allow the skin to air dry before continuing.

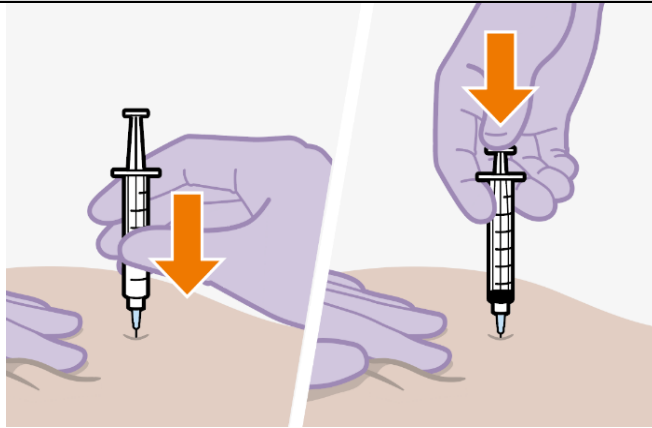
8. Stretch skin



Use the z-track injection technique to minimise medicine leakage from the injection site.

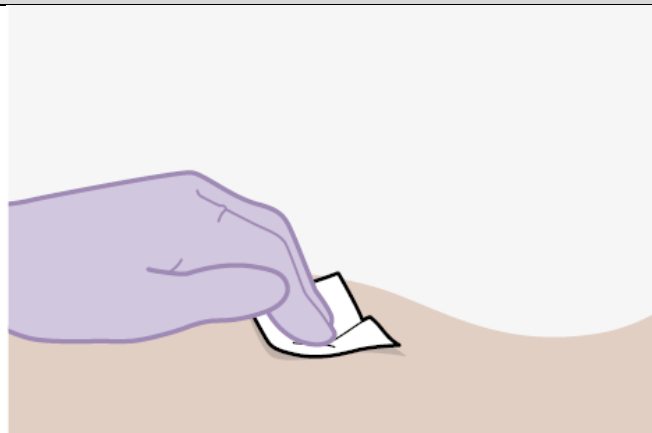
- Firmly drag the skin covering the injection site, displacing it by about an inch (2.5 cm).
- Keep it held in this position for the injection.

9. Inject dose



- Insert the needle to its full depth, or deep enough to reach the muscle.
- Still holding the skin stretched – slowly press the plunger all the way down.
- Ensure the syringe is empty.
- Withdraw the needle and release the stretched skin immediately.

10. Assess the injection site



- Apply pressure to the injection site using a gauze pad.
 - A small bandage may be used if a bleed occurs.
 - Dispose of used needles, syringe and vial according to local health and safety laws.
- Do not** massage the area.

Questions and Answers

1. If the pack has been stored in the refrigerator, is it safe to warm the vial up to room temperature more quickly?

You should wait at least 15 minutes before you are ready to give the injection to allow the medication to come to room temperature.

It is best to let the vial come to room temperature naturally. However, you can use the warmth of your hands to speed up the warm-up time, but make sure the vial does not get above 30°C (86°F).

Do not use any other heating methods.

2. How long can the medicine be left in the syringe?

It is best to inject the (room temperature) medicine as soon as possible after drawing it up. However, the medicine can remain in the syringe for up to 2 hours before injecting.

If the medicine remains in the syringe for more than 2 hours, the filled syringe and needle must be discarded.

3. Why do I need to inject air into the vial?

Injecting 1 mL of air into the vial makes it easier to draw up the dose into the syringe.

Without the air, some liquid may flow back into the vial unintentionally, leaving less medicine than intended in the syringe.

4. Why is the ventrogluteal administration approach recommended?

The ventrogluteal approach, into the gluteus medius muscle, is recommended because it is located away from major nerves and blood vessels. A dorso-gluteal approach into the gluteus maximus muscle is acceptable, if preferred by the health care professional. The injection should not be administered in any other site.