



APRETUDE

แอฟริจูด

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

APRETUDE

2. ปริมาณและคุณสมบัติตัวยาลำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดรูปรี่ 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* ผู้รับยาต้องได้รับการคัดเลือกรอบคอบว่าเป็นผู้ที่ยินยอมมารับยาตามกำหนด และควรให้คำแนะนำแก่ผู้รับยาถึงความสำคัญในการให้ความร่วมมือมารับยาตามกำหนดเพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV-1

วิธีการใช้ยา**ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม**

สามารถรับประทานยาเม็ด *APRETUDE* พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ gluteus เท่านั้น ห้ามฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โปรดดูรายละเอียดของแต่ละขั้นตอนในการฉีดได้จากคำแนะนำในการใช้ยา (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)

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

ตารางที่ 1: กำหนดการให้ยานำชนิดรับประทาน

	ยานำชนิดรับประทาน
ยา	รับประทานเป็นเวลาหนึ่งเดือน (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 เดือน หลังจากเริ่มยาช่วง 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) โปรดดูตารางที่ 3 สำหรับคำแนะนำในการให้ยาภายหลังไม่ได้ฉีดยาตามกำหนด

หากไม่สามารถเลื่อนกำหนดฉีดยาให้อยู่ภายใน 7 วันนับจากวันกำหนดฉีดเดิม อาจรับประทานยาเม็ด *APRETUDE* (30 มก.) วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 เดือน เพื่อทดแทนการพลาดการฉีดยาตามกำหนด 1 เข็ม สำหรับการให้ยา PrEP โดยการรับประทานเป็นระยะเวลานานมากกว่า 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	
ระยะเวลานับจากการฉีดยาครั้งสุดท้ายล่าสุด	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.) ในอีกหนึ่งเดือน ถัดมา(*) 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.) ในอีกหนึ่งเดือน ถัดมา(*) 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

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (creatinine clearance ≥ 60 ถึง < 90 มล./นาที), ปานกลาง (creatinine clearance ≥ 30 ถึง < 60 มล./นาที) หรือ รุนแรง (creatinine clearance ≥ 15 ถึง < 30 มล./นาทีและยังไม่จำเป็นต้องฟอกไต) (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 *APREUDE* เพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV-1 ในผู้ที่ได้รับการยืนยันผลตรวจ HIV เป็นลบ เท่านั้น (โปรดดู 4.3 ข้อห้ามใช้) ในระหว่างที่ใช้ *APREUDE* เพื่อป้องกันโรคก่อนการสัมผัสเชื้อ ผู้ที่ได้รับยา ควรได้รับการตรวจยืนยันเป็นระยะว่าไม่ได้ติดเชื้อ HIV (ตามแนวปฏิบัติของแต่ละประเทศแต่ไม่เกิน 3 เดือน)

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

ความเสี่ยงต่อการดื้อยา

มีความเสี่ยงที่จะเกิดการดื้อ *APREUDE* หากได้รับเชื้อ HIV-1 ไม่ว่าก่อนหรือระหว่างได้รับยา *APREUDE* หรือหลังจากหยุดใช้ *APREUDE* PrEP (โปรดดู คุณสมบัติการออกฤทธิ์เน้นของยาคิด *APREUDE*)

เพื่อลดโอกาสดื้อยาดังกล่าว จึงจำเป็นอย่างย่งที่จะต้องประเมินซ้ำสำหรับผู้ที่เสี่ยงติดเชื้อ HIV และต้องทำการทดสอบเป็นระยะเพื่อยืนยันผลตรวจเชื้อ HIV ว่าเป็นลบ ผู้ที่สงสัยหรือได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ HIV-1 ควรเริ่มรับ ART ทันที

หลังจากหยุด *APREUDE* ควรพิจารณาเลือก PrEP รูปแบบอื่น สำหรับผู้ที่ยังคงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV โดยเริ่มภายใน 2 เดือนหลังจากฉีด *APREUDE* เข็มสุดท้าย

คุณสมบัติออกฤทธิ์เน้นของยาคิด *APREUDE*

ความเข้มข้นของยา cabotegravir จากการฉีดอาจยังคงเหลืออยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ได้รับยาเป็นระยะเวลานาน (นานถึง 12 เดือนหรือนานกว่านั้น) ดังนั้น แพทย์จึงควรคำนึงถึงคุณลักษณะในการปลดปล่อยด้วยาแบบเน้นของ *APREUDE* เมื่อหยุดยา (โปรดดู 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ, 4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร และ 4.9 การได้รับยาเกินขนาด)

ความสำคัญของการรับยาอย่างต่อเนื่อง

ผู้รับยาควรได้รับการเน้นย้ำเป็นระยะให้มารับยาคิด *APREUDE* ตามกำหนดอย่างเคร่งครัด เพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV-1 และความเสี่ยงต่อการดื้อยา

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจากยาที่ยับยั้ง integrase ซึ่งปฏิกิริยาเหล่านี้จะทำให้เกิดผื่น อาการทั่วไปอื่นๆ และบางครั้งอาจเกิดการทำงานผิดปกติของอวัยวะ รวมถึงการบาดเจ็บที่ตับ มีการใช้ *APREUDE* เป็นยานำชนิดรับประทานในการศึกษาวิจัยทางคลินิก เพื่อช่วยหาผู้ที่อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน แม้ว่าจนถึงปัจจุบันจะยังไม่พบปฏิกิริยาดังกล่าวจากยา *APREUDE* แพทย์ยังควรต้องระมัดระวังและควรหยุดยา *APREUDE* และยาต้องสงสัยอื่น ๆ ทันที หากเกิดอาการหรืออาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

(ได้แก่ แต่ไม่จำกัดอยู่เพียงเท่านั้น) ผื่นรุนแรง หรือผื่นพร้อมกับเป็นไข้ ครั่นเนื้อครั่นตัว เหนื่อยล้า ปวดกล้ามเนื้อหรือปวดข้อ ตุ่มพุพอง แผลในช่องปาก เชื้อบูตาอักเสบ หน้าบวม ตับอักเสบ eosinophil ในเลือดสูง [eosinophilia] หรือการบวมได้ชั้นผิวหนัง [angioedema]) ควรมีการติดตามภาวะทางคลินิก รวมถึงการติดตามเอนไซม์ตับ aminotransferase และให้การรักษาตามความเหมาะสม (โปรดดู 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา, 4.3 ข้อห้ามใช้, คุณสมบัติออกฤทธิ์เน้นของยาชนิด APRETUDE, 4.8 อาการไม่พึงประสงค์, การศึกษาวิจัยทางคลินิก)

ความเป็นพิษต่อตับ

มีรายงานความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ได้รับยา APRETUDE ทั้งผู้ที่มีประวัติ หรือผู้ไม่มีประวัติเป็นโรคตับมาก่อน (โปรดดู 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

ควรพิจารณาติดตามอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และควรหยุดยา APRETUDE หากได้รับการยืนยันว่าเกิดพิษต่อตับ และผู้รับยาควรได้รับการดูแลตามอาการบ่งชี้ทางคลินิก (โปรดดู คุณสมบัติการออกฤทธิ์เน้นของยาชนิด 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, โปรตีนด้านมะเร็งเต้านม (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 ($IC_{50} = 0.81 \mu M$) และ OAT3 ($IC_{50} = 0.41 \mu M$) 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* และข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยาทางคลินิก ไม่คาดว่า cabotegravir จะส่งผลกระทบต่อความเข้มข้นของยาด้านรีโทรไวรัสอื่น ๆ ซึ่งได้แก่ ยายับยั้งเอนไซม์ protease, ยายับยั้งเอนไซม์ nucleoside reverse transcriptase, ยายับยั้งเอนไซม์ non-nucleoside reverse transcriptase, ยายับยั้งเอนไซม์ integrase, ยายับยั้งไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ และ ibalizumab

ผลของยาอื่น ๆ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir

Cabotegravir ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอไลซ์ผ่าน UGT1A1 และบางส่วนผ่าน UGT1A9 คาดว่าผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารเหนี่ยววันที่แรงให้ผลิต 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 APREUDE 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: Ralpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14%	Ralpivirine ไม่ทำให้ความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ หรือในทำนองเดียวกัน cabotegravir ไม่ทำให้ความเข้มข้นของ

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

		3 มล. (600 มก.) ทุกเดือน ตราบเท่าที่ยังได้รับ rifabutin หลังจากหยุดยา rifabutin แล้ว แนะนำให้ฉีด <i>APRETUDE</i> 3 มล. (600 มก.) ทุก 2 เดือน
ยากันชัก: Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	ยาเหล่านี้ทำให้เกิดเมตาบอลิซึม 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 *APREUDE* ในสตรีมีครรภ์ยังมีอยู่อย่างจำกัด และยังไม่ทราบผลต่อการตั้งครรภ์ในมนุษย์ การศึกษาในหนู (rat) และกระต่ายที่ตั้งท้องพบว่า cabotegravir ไม่ทำให้เกิดทารกวิรูป แต่ทำให้การคลอดลูกช้าลง ซึ่งสัมพันธ์กับการรอดชีวิตที่ลดลงและจำนวนของลูกหนูที่อยู่รอดหลังคลอดลดลงเมื่อมีระดับยาในร่างกายสูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา (โปรดดู ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก) โดยยังไม่ทราบความเกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ในมนุษย์

ควรใช้ *APREUDE* 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 *APREUDE* เข็มสุดท้าย

แนะนำว่าสตรีควรให้นมบุตรเฉพาะเมื่อคาดว่าประโยชน์ที่ได้รับจะมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารก

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีและการทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อตรวจสอบผลของ *APREUDE* ต่อความสามารถในการขับขีหรือความสามารถในการทำงานกับเครื่องจักร ควรคำนึงถึงภาวะทางคลินิกของผู้รับยาและข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ *APREUDE* เมื่อพิจารณาถึงความสามารถในการขับขีและการทำงานกับเครื่องจักรของผู้ที่ได้รับยา

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 ทั้งในรูปแบบรับประทานและแบบยาฉีด 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	Vasovagal reactions (เป็นลมหมดสติ ซึ่งเป็นการตอบสนองจากการกลั้วเข็มฉีดยา)
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	พบบ่อยมาก	ท้องเสีย
	พบบ่อย	คลื่นไส้ ปวดท้อง ² ท้องอืด อาเจียน
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	พบบ่อยมาก	Transaminase เพิ่มขึ้น
	พบไม่บ่อย	พิษต่อตับ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	พบบ่อย	ผื่น ³

ความผิดปกติของระบบเนื้อเยื่อ เกี่ยวพัน กล้ามเนื้อและกระดูก	พบบ่อย	ปวดกล้ามเนื้อ
ความผิดปกติทั่วไปและ ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา	พบบ่อยมาก	ไข้ ⁴ ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ⁵ (ปวดและกดเจ็บ เป็นก้อน บวมบูน)
	พบบ่อย	ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ⁵ (บวม ช้ำ แดง ร้อน คัน ชา) เหนื่อยล้า ครั่นเนื้อครั่นตัว
	พบไม่บ่อย	ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ⁵ (ห่อเลือดหรือภาวะเลือด คั่ง ผิวหนังมีสีผิดปกติ เป็นหนอง)
การตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์	พบไม่บ่อย	น้ำหนักร่างกายเพิ่มขึ้น

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 รู้สึกตัวร้อน 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 รายได้รับยานี้อย่างน้อย 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 ได้รับยาฉีดอย่างน้อย 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 ใน

การศึกษา 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

ตารางที่ 6 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบภายหลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	พบไม่บ่อย	ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (รวมถึง angioedema ลมพิษ)
ความผิดปกติทางจิตเวช	พบไม่บ่อย	มีความคิดที่จะฆ่าตัวตาย*, มีความพยายามที่จะฆ่าตัวตาย* *โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคซึมเศร้ามาก่อน หรือมีอาการป่วยทางจิตเวช
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อได้ผิวหนัง	พบได้น้อยมาก	Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการและอาการแสดง

ปัจจุบัน ยังไม่มีประสบการณ์เกี่ยวกับการได้รับยา APREITUDE เกินขนาด

การรักษา

ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการได้รับยา APREITUDE เกินขนาด หากได้รับยาเกินขนาด ผู้รับยาควรได้รับการดูแลรักษาตามอาการ โดยเฝ้าสังเกตอาการตามความจำเป็น อาจให้การรักษาเพิ่มเติมตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำของศูนย์พิษวิทยาแห่งชาติ ถ้ามี

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

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ATC code

กลุ่มเภสัชบำบัด: ยาด้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย, ยายับยั้งเอนไซม์ integrase รหัส ATC: J05AJ04

กลไกการออกฤทธิ์

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

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ฤทธิ์ต้านไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง

Cabotegravir แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสต่อ HIV-1 สายพันธุ์ดั้งเดิมในห้องปฏิบัติการโดยมีความเข้มข้นของ 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

ฤทธิ์ต้านไวรัสเมื่อให้ยาร่วมกับยาด้านไวรัสตัวอื่น ๆ

ไม่มียาด้าน HIV ตัวใดที่มีผลหักล้างฤทธิ์ต้านรีโทรไวรัสของ cabotegravir (ทำการประเมินผล *in vitro* โดยให้ยาร่วมกับ 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 อยู่

ในช่วง 2.8-8.4) และ I162M (fold-change = 2.8) ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น การตรวจหาการกลายพันธุ์ที่ T124A เป็นการคัดเลือกความแปรปรวนเล็กน้อยที่มีอยู่ก่อนโดยมีความไวต่อ cabotegravir ไม่เปลี่ยนแปลง ไม่พบการแทนที่กรดอะมิโนในส่วน of integrase ซึ่งถูกเลือกในการทำ passage เชื้อ HIV-1 NL432 สายพันธุ์ดั้งเดิม ในภาวะที่มี cabotegravir 6.4 nM ตลอดช่วงจนถึงวันที่ 56

ในสายพันธุ์กลายต่างๆ 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 ไม่ได้เปลี่ยนแปลงความไวต่อ cabotegravir แต่การกลายพันธุ์ที่ N155H/ Q148R ส่งผลให้ความไวต่อ cabotegravir ลดลง 61 เท่า

การื่อยาเมื่อทดสอบ 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 รายนิยามตรงกำหนด และ 1 รายนิยามไม่ตรงกำหนด 1 ครั้ง; พบ incident infection 5 รายเกิดขึ้นในช่วง ≥ 6 เดือนหลังจากได้รับ cabotegravir PrEP ครั้งสุดท้าย; และพบ incident infection 3 รายเกิดขึ้นในช่วงรับประทานยานาน

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

อาสาสมัคร 5 รายที่ติดเชื้อหลังจากหยุดยา cabotegravir เป็นเวลานาน ไม่มีรายใดที่มีการกลายพันธุ์ที่ต่อต้าน 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 รายที่ติดเชื้อในระยะรับประทานยานานก่อนช่วงได้รับยาชนิด cabotegravir ไม่สามารถตรวจหาระดับ cabotegravir ในพลาสมา ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ต่อต้าน INSTI และไวต่อ INSTI ทุกตัว อาสาสมัคร 2 รายที่สามารถตรวจหาระดับความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาพบว่าการกลายพันธุ์ที่ต่อต้าน INSTI โดยการกลายพันธุ์ที่ต่อต้าน INSTI พบที่ตำแหน่ง E138E/K, G140G/S, Q148R และ E157Q

ในรายแรก ไม่สามารถหา phenotype ของ Integrase ได้ อาสาสมัครรายที่ 2 พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ INSTI ที่ตำแหน่ง E138A และ Q148R ไวรัสนี้ดื้อต่อ cabotegravir (fold-change = 5.92) แต่ไวต่อยา dolutegravir (fold-change = 1.69)

อาสาสมัคร 5 รายที่ติดเชื้อ HIV-1 แม้มี 4 ราย ได้รับยานี้ cabotegravir ตรงตามกำหนด และ 1 รายได้รับยานี้ไม่ตรงกำหนด 1 ครั้ง พบว่าอาสาสมัคร 2 รายมีปริมาณไวรัสต่ำเกินกว่าที่จะสามารถวิเคราะห์ได้ อาสาสมัครรายที่ 3 ไม่มีการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ INSTI ในการเข้ารับการตรวจไวรัสครั้งแรก (สัปดาห์ที่ 17) แต่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง R263K เมื่อผ่านไป 112 และ 117 วันต่อมา ในขณะที่ไม่สามารถหา phenotype เมื่อผ่านไป 112 วันต่อมา แต่วันที่ 117 วัน การตรวจ phenotype แสดงให้เห็นว่าไวรัสไวต่อทั้ง cabotegravir (fold-change= 2.32) และ dolutegravir (fold-change=2.29) อาสาสมัครรายที่ 4 มีการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ INSTI ที่ตำแหน่ง G140A และ Q148R การตรวจ phenotype พบว่าดื้อต่อ cabotegravir (fold-change=13) แต่ไวต่อยา dolutegravir (fold-change=2.09) อาสาสมัครรายที่ 5 ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ INSTI

นอกเหนือจาก incident infection 13 รายแล้ว มีอาสาสมัครอีก 1 รายที่ติดเชื้อ HIV-1 ในช่วงคัดเข้าแต่ในขณะนั้นไม่พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ INSTI อย่างไรก็ตาม 60 วันต่อมา พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ INSTI ที่ตำแหน่ง E138K และ Q148K โดยไม่สามารถหา phenotype ได้

หลังการวิเคราะห์หลักได้ทำการทดสอบไวรัสแบบย้อนหลังเพิ่มเติมเพื่อให้สามารถระบุเวลาของการติดเชื้อ HIV ได้แม่นยำขึ้น ผลที่ได้คือ incident infection ของอาสาสมัคร 1 รายใน 13 รายที่ได้รับยานี้ 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 รายในช่วงระหว่างที่ได้รับยานี้ cabotegravir โดย 1 รายนิดยาล้ำช้า 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 ไม่พบการกลายพันธุ์หลักที่ดื้อต่อ INSTI

ในกลุ่ม TDF/FTC มีผลการตรวจ genotype ของ HIV ของอาสาสมัคร 33 รายจาก 36 รายที่มี incident infection โดยอาสาสมัคร 1 รายมีการกลายพันธุ์หลักที่ดื้อต่อ NRTI (M184V) และรายนี้ยังดื้อต่อ NNRTI

โดยกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K103N อาสาสมัครอีก 9 รายมีการติดต่อกับ NNRTI (7 รายมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K103N แห่งเดียวหรือร่วมกับการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง E138A หรือ P225H; 1 รายมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K101E แห่งเดียว และ 1 รายมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง E138A 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 และยานิด 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 ขาวขึ้นตลอดช่วง 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 % จากการฉีด cabotegravir แบบออกฤทธิ์ เน้นเพียงเข็มเดียว

ตารางที่ 7: พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังการรับประทาน cabotegravir วันละ 1 ครั้ง และการฉีดยา ชูตเริ่มต้นและการฉีดยาต่อเนื่องทุก 2 เดือน เข้ากล้ามเนื้อ

ระยะการให้ยา	รูปแบบการให้ยา	ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5, 95) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg•h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)
การรับประทาน ยานำ ^c	30 มก. วันละ 1 ครั้ง	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
การฉีดยาชูต 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 คือช่วงระยะเวลาของการให้ยาแต่ละครั้ง: 24 ชั่วโมงสำหรับยารับประทาน; 1 เดือนสำหรับการฉีดยา ชูตเริ่มต้น และ 2 เดือนสำหรับการฉีดยาทุก 2 เดือน โดยเป็นยาแขวนตะกอนสำหรับฉีดแบบออกฤทธิ์เนิ่น ซึ่งฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

^c ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารับประทานที่ใช้เป็นยานำแสดงถึงภาวะระดับยาคงที่

^d ค่า C_{max} ของการฉีดยาชูตเริ่มต้นสะท้อนถึงยารับประทานเป็นหลัก เนื่องจากเริ่มฉีดยาชูตเริ่มต้นในวันเดียวกับการรับประทานยาครั้งสุดท้าย อย่างไรก็ตาม ค่า AUC_(0-tau) และ C_{tau} จะสะท้อนถึงการฉีดยาชูตเริ่มต้นในกรณีที่ฉีดยาให้แก่ผู้ติดเชื้อ HIV โดยไม่มีการให้ยารับประทานเป็นยานำ (n = 110) ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5, 95) ของ C_{max} (1 สัปดาห์หลังการฉีดยาเข็มแรก) ของ cabotegravir อยู่ที่ 1.89 μg/mL (0.438, 5.69) และ C_{tau} อยู่ที่ 1.43 μg/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 เป็นสัดส่วนตามขนาดยาจนถึงต่ำกว่าสัดส่วน

ตามขนาดยาเล็กน้อย ที่ขนาดยาตั้งแต่ 5 - 60 มก. การรับประทานยาวันละ 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 ภายหลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 600 มก. เพียงเข็มเดียว สามารถตรวจพบความเข้มข้นของ cabotegravir ในพลาสมาได้ในวันแรก โดยมีมาตรฐานความเข้มข้นของ cabotegravir ที่ 4 ชั่วโมงหลังฉีดยาอยู่ที่ 0.290 mg/mL ซึ่งสูงกว่า *in-vitro* PA-IC90 ซึ่งอยู่ที่ 0.166 mg/mL และถึงระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาโดยมีค่ามาตรฐานของ T_{max} อยู่ที่ 7 วัน ภายหลังจากการฉีดยาเข็มเริ่มต้นระดับยาในเลือดจะถึงระดับความเข้มข้นเป้าหมาย (โปรดดู ตารางที่ 7) หลังการฉีดยาเพียงเข็มเดียวสามารถตรวจพบ cabotegravir ในพลาสมาได้นานถึง 52 สัปดาห์หรือนานกว่านั้น

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 ค่ามาตรฐานของความเข้มข้นของ 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 glucuronide ทางน้ำดี ซึ่งสามารถสลายตัวกลับไปเป็นสารประกอบตัวเดิมภายในลำไส้ พบ cabotegravir ในตัวอย่างน้ำดีจากลำไส้เล็กส่วนต้น 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)

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่า BMI ไม่มีผลทางคลินิกต่อระดับยา cabotegravir ในร่างกาย ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตาม BMI

วัยรุ่น

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่า ระดับยาในร่างกายของวัยรุ่นที่ติดเชื้อ HIV-1 ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ และไม่ติดเชื้อ HIV-1 จากผู้เข้าร่วมในโปรแกรมการพัฒนา ยา cabotegravir ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับวัยรุ่นที่มีน้ำหนัก ≥ 35 กก.

ตารางที่ 8: ค่าประมาณของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังจากให้รับประทานยา cabotegravir วันละ 1 ครั้ง และการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อเพื่อเริ่มต้นและการฉีดยาต่อเนื่องทุก 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)
การรับประทานยา ^c	30 มก. วันละ 1 ครั้ง	193 (106, 346)	14.4 (8.02, 25.5)	5.79 (2.48, 12.6)
การฉีดยาชุดเริ่มต้น ^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 τ คือช่วงระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้ง: 24 ชั่วโมงสำหรับรับประทาน; 1 เดือนสำหรับการฉีดยา เข็มฉีดยาแบบออกฤทธิ์นานเข้ากล้ามเนื้อ ชุดเริ่มต้น และ 2 เดือนสำหรับการฉีดทุก 2 เดือน

^c ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารับประทานที่ใช้เป็นยานำแสดงถึงภาวะระดับยาคงที่

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

^e ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงถึงภาวะระดับยาคงที่

เด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และรูปแบบการให้ยา cabotegravir ที่แนะนำสำหรับผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปี หรือมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กก.

ผู้สูงอายุ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ cabotegravir พบว่าอายุไม่มีผลทางคลินิกต่อระดับยา cabotegravir ในร่างกาย

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา cabotegravir ในผู้ที่มีอายุสูงกว่า 65 ปี ยังมียูจำกัด

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญทางคลินิกระหว่างอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง (creatinine clearance ≥ 15 ถึง < 30 มล./นาที และไม่ได้ฟอกไต) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งมีลักษณะใกล้เคียงกัน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (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 เมื่อระดับยาคงที่เพิ่มขึ้น 1.2 เท่าหลังฉีด cabotegravir เทียบกับค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.38 เท่าหลังรับประทานยา cabotegravir ซึ่งคล้ายคลึงกับค่าเฉลี่ย AUC, C_{max} และ C_{tau} ของยา cabotegravir ที่เพิ่มขึ้น 1.3 - 1.5 เท่าเมื่อระดับยาคงที่ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและอาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV รวมกันหลังรับประทานยา ความแตกต่างเหล่านี้ไม่ถือว่าเป็นัยสำคัญทางคลินิก polymorphisms ของ UGT1A9 ไม่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกับเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่พบ polymorphisms ของ UGT1A1 หรือ UGT1A9

การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

การประเมินประสิทธิภาพของ cabotegravir สำหรับ PrEP ดำเนินการในการศึกษาแบบควบคุม สุ่ม (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., อิมัลชันไขมัน 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 โดยปกปิดฉลาก

ที่ baseline มีฐานอายุของอาสาสมัครอยู่ที่ 26 ปี เป็นผู้หญิงข้ามเพศ 12%; ไม่ใช่คนผิวขาว 72% และมีอายุ <30 ปี 67%

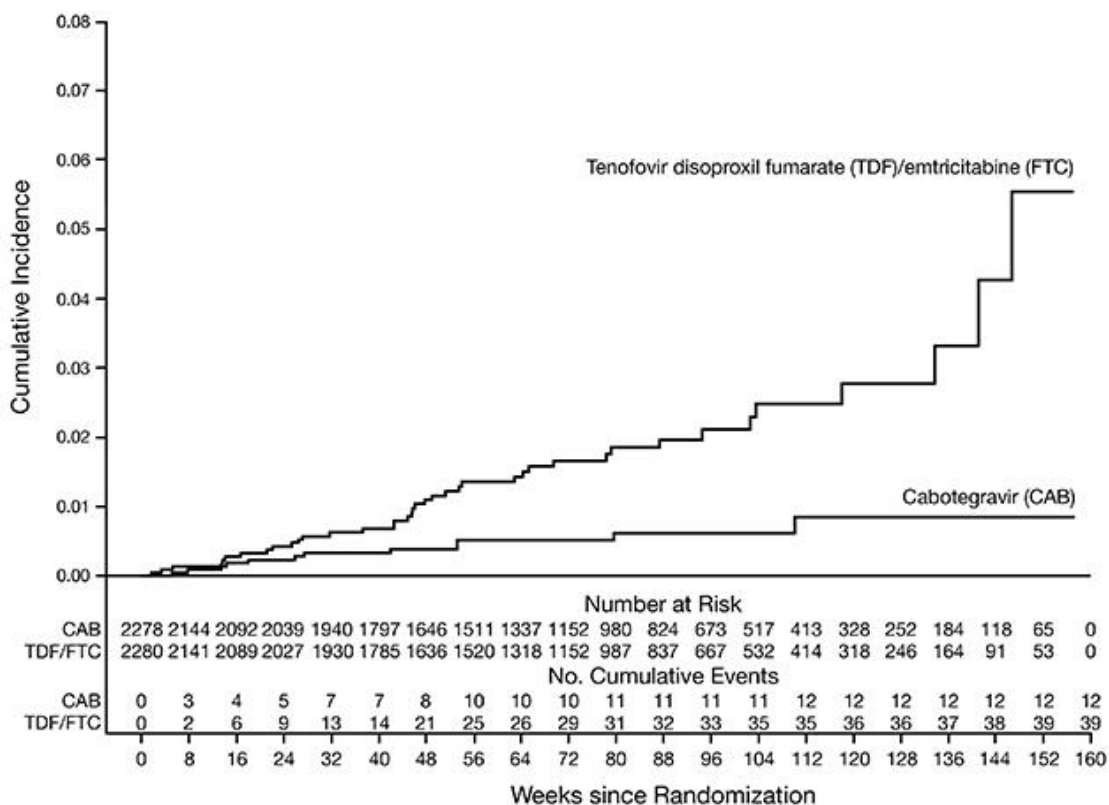
จุดยุติหลักคือ อัตรา incident HIV infection ในกลุ่มอาสาสมัครที่ถูกสุ่มรับ cabotegravir ชนิดรับประทาน และ cabotegravir ชนิดฉีด เปรียบเทียบกับ TDF/FTC ชนิดรับประทาน (ปรับแก้ไขข้อมูลกรณีที่หยุดยาก่อนกำหนดแล้ว) การวิเคราะห์เบื้องต้นพบว่า cabotegravir มีประสิทธิภาพเหนือกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ TDF/FTC โดยลดความเสี่ยงของ 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 9)

ตารางที่ 9: จุดยุติหลักด้านประสิทธิภาพ ในการศึกษา 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 การตรวจเชื้อไวรัสย้อนหลังเพิ่มเติมเพื่อประเมินเวลาของการติดเชื้อ 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 10)

ตารางที่ 10: 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%

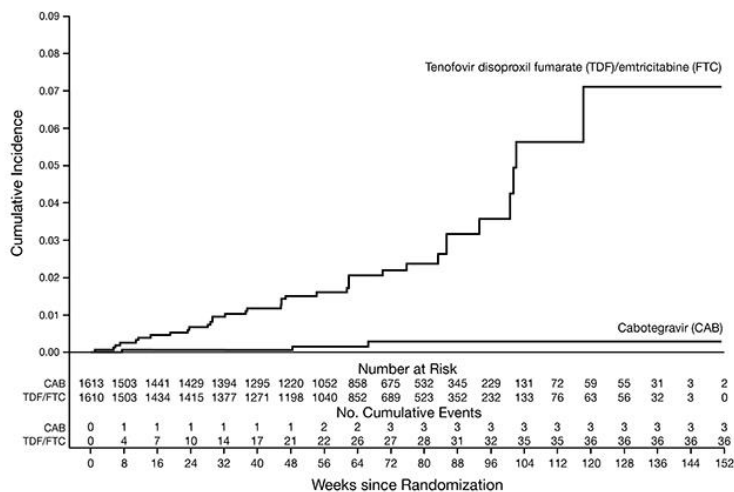
จุดยุติหลักคือ อัตราของ incident HIV infection ในกลุ่มอาสาสมัครที่ถูกสุ่มรับ cabotegravir ชนิดรับประทาน และ cabotegravir ชนิดฉีด เปรียบเทียบกับ TDF/FTC ชนิดรับประทาน (ปรับแก้ไขข้อมูลกรณีที่ยุคยาที่กำหนดแล้ว) การวิเคราะห์เบื้องต้นพบว่า cabotegravir มีประสิทธิภาพเหนือกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ TDF/FTC โดยลดความเสี่ยงของ 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 11)

ตารางที่ 11: 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)		$p < 0.0001$

^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)



ผลจากการวิเคราะห์กลุ่มย่อยที่วางแผนไว้ล่วงหน้า มีความสอดคล้องกับผลการป้องกันโดยรวม ซึ่งพบว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ถูกสุ่มรับ cabotegravir มี incident HIV-1 infection ที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครกลุ่มที่ถูกสุ่มรับ TDF/FTC (โปรดดู ตารางที่ 12)

ตารางที่ 12: 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 แบบเปิดเผยชื่อและไม่มีการเปรียบเทียบ (multicentre, open-label, non-comparative study) เพื่อประเมินความปลอดภัย ความทนต่อยา และเภสัชจลนศาสตร์ของ cabotegravir ชนิด

รับประทานและชนิดฉีด 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%; ไม่ใช่คนผิวขาว 100% ไม่มีอาสาสมัครรายใดที่มีจำนวนเซลล์ CD4+ น้อยกว่า 350 cells/mm³

จุดยุติหลักที่สัปดาห์ 16 สำหรับอาสาสมัคร cabotegravir คือการยืนยันขนาดยา ความปลอดภัย และเภสัชจลนศาสตร์ของยา cabotegravir ชนิดรับประทานและชนิดฉีดในวัยรุ่นที่ติดเชื้อ HIV ซึ่งสามารถควบคุมจำนวนเชื้อไวรัสได้

ในการวิเคราะห์สัปดาห์ที่ 16 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พบในวัยรุ่นถึงระดับยาเป้าหมายในร่างกายโดยอ้างอิงตามข้อมูลยา 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 ไม่พบผลลัพธ์ไม่พึงประสงค์ต่อการพัฒนาตัวอ่อนหลังจากให้กระต่ายตั้งท้องกินยา cabotegravir ในขนาดสูงถึง 2,000 มก./กก./วัน (0.66 เท่าของระดับยาในร่างกายมนุษย์เมื่อให้ยาที่ MHRD คือ ขนาดรับประทาน 30 มก. หรือประมาณ 1 เท่าของยาฉีด IM ที่ขนาด 400 มก.) หรือให้หนูที่ตั้งท้อง (rat) ในขนาดสูงถึง 1,000 มก./กก./วัน (>30 เท่าของระดับยาในร่างกายมนุษย์เมื่อให้ยาที่ MHRD ซึ่งได้แก่ ขนาดรับประทาน 30 มก. หรือยาฉีด IM ที่ขนาด 400 มก.) โดยพบการ

เปลี่ยนแปลงด้านการเจริญเติบโตของลูกในท้อง (น้ำหนักตัวลดลง) ในหนูเมื่อให้ยาขนาด 1,000 มก./กก./วัน โดยไม่พบความเป็นพิษต่อแม่หนู การศึกษาในหนูที่ตั้งท้องพบว่า cabotegravir สามารถผ่านรกและตรวจพบยาในเนื้อเยื่อของตัวอ่อนในท้อง

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

พิษวิทยา และ/หรือ เกษขวิทยาในสัตว์ทดลอง

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 และไม่ใช้ความเป็นพิษเนื่องจากยาเข้าสู่ต่อระบบไหลเวียนของร่างกาย

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

รายละเอียดเกี่ยวกับสถานะการเก็บยาแสดงอยู่บนบรรจุภัณฑ์

บรรจุภัณฑ์ที่ถูกรื้อแล้ว

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

เมื่อคุณยาแขวนตะกอนเข้าไปในกระบอกฉีดยาแล้ว 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. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แก๊สโซลิทไคลน์ (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

16 กรกฎาคม 2567

Version number: GDS06/IPI06

Date of issue: 16 July 2024

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

©[2024] ViiV Healthcare group of companies or its licensor

[ViiV Healthcare logo]

APRETUDE TAB&IV IPI 06 TH

คำแนะนำในการใช้ยา

ข้อมูลต่อไปนี้เป็นสำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์เท่านั้น:

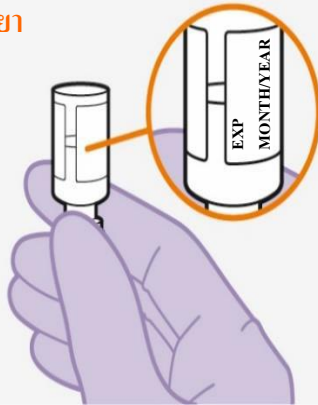
สำหรับ Single Entity Vial (SEV):

ภาพรวม ในการฉีดแต่ละครั้ง จะต้องฉีด APRETUDE 3 มล. (600 มก.) 1 เข็ม APRETUDE เป็นยาแขวนตะกอนสำหรับฉีดที่ไม่ต้องเจือจางหรือผสมเพิ่มเติม APRETUDE ใช้สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น และต้องฉีดเข้าบริเวณกล้ามเนื้อสะโพก  หมายเหตุ: แนะนำให้ฉีดเข้า ventrogluteal site
 สถานะการเก็บรักษา
• รายละเอียดเกี่ยวกับสถานะการเก็บรักษาแสดงอยู่บนบรรจุภัณฑ์  ห้ามแช่แข็ง (freeze)
สำหรับการฉีดในแต่ละครั้ง ต้องเตรียมนดังนี้
APRETUDE 1 ขวด
สำหรับเตรียมยาฉีด
• กระบอกฉีดชนิด Luer-Lock 1 ชิ้น (5 มล.) • เข็มชนิด Luer-Lock หรืออุปกรณ์สำหรับดูดยา 1 ชิ้น (สำหรับดูดยาออกจากขวดบรรจุ)
สำหรับฉีดยา
• เข็มชนิด Luer-Lock อีก 1 ชิ้น สำหรับฉีดยา (ใช้เข็มชนิด 23 ยาว 1.5 นิ้ว) ควรพิจารณารูปร่างของผู้ป่วยเพื่อเลือกความยาวของเข็มฉีดยาให้เหมาะสม
สิ่งที่ท่านอาจต้องเตรียมเพิ่ม
• ถุงมือสะอาดชนิดไม่ปลอดเชื้อ • สำลีชุบแอลกอฮอล์ 2 ก้อน • ผ้าก๊อซ 1 แผ่น • ภาชนะที่เหมาะสมสำหรับทิ้งของมีคม

การเตรียมยา

1. ตรวจสอบขวดยา

ตรวจสอบวันหมดอายุ
และลักษณะยา



- ตรวจสอบว่ายายังไม่ถึงวันหมดอายุ
- ตรวจสอบลักษณะยาให้ทั่วทั้งขวด ห้ามใช้ยาถ้าพบสิ่งแปลกปลอม

หมายเหตุ:

ขวดยา APRETUDE มีสี
น้ำตาลอ่อนจากสีของแก้ว

ห้ามใช้ยา หากเลยกำหนดวันหมดอายุ

2. เขย่าแรง ๆ

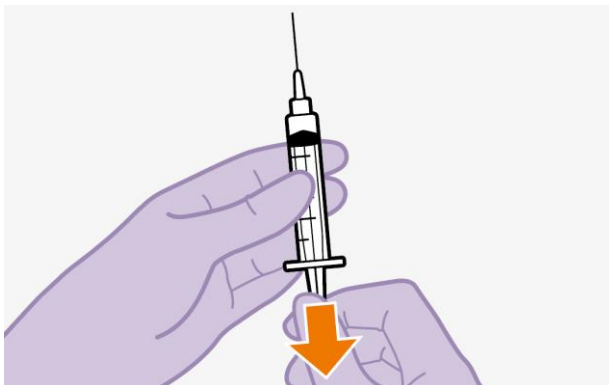
10
วินาที



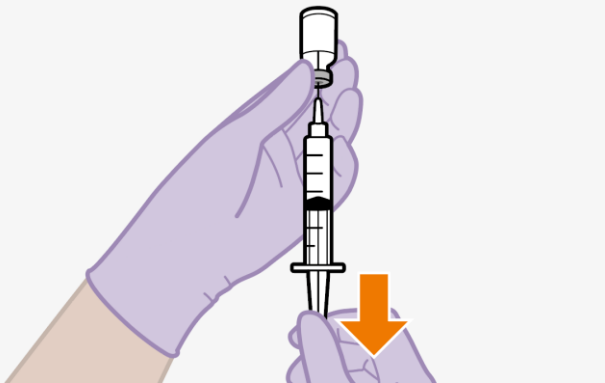
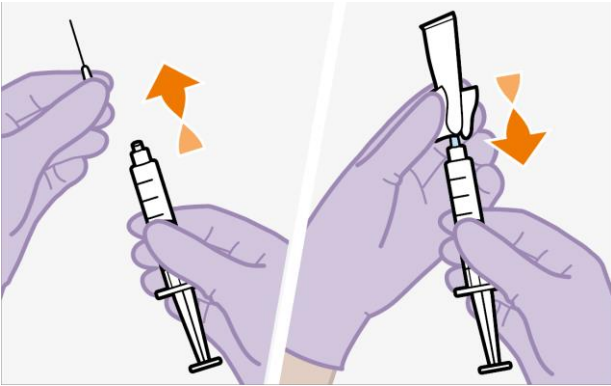
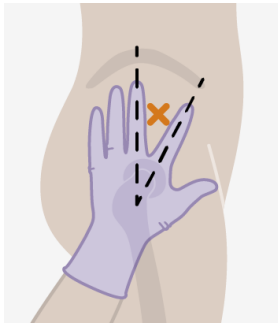
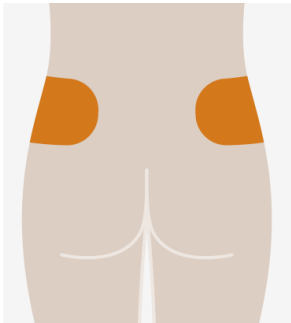
- ถือขวดให้แน่นและเขย่าอย่างแรงเป็นเวลา 10 วินาทีเต็ม ดังภาพ
- พลิกขวดและตรวจสอบลักษณะยาที่ถูกทำให้แขวนตะกอนใหม่อีกครั้ง หากยายังกระจายตัวไม่สม่ำเสมอ ให้เขย่าขวดซ้ำ
- อาจเห็นฟองอากาศเล็ก ๆ ซึ่งเป็นเรื่องปกติ
- เปิดฝาขวดออก
- เช็ดจุกยางด้วยสำลีชุบแอลกอฮอล์

ห้าม ให้สิ่งใดสัมผัสสโตนจุกยางอีกหลังจากเช็ดจุกยางแล้ว

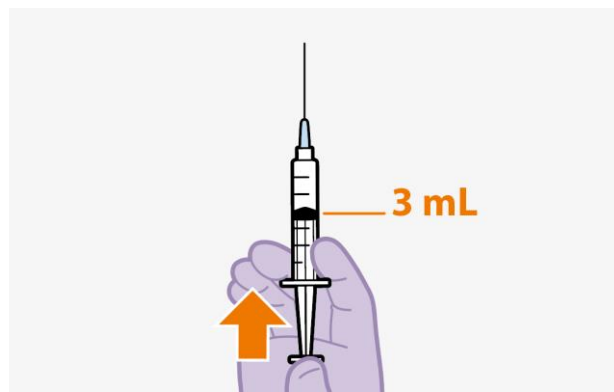
3. เตรียมกระบอกฉีดยาและเข็ม



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

4. ค่อย ๆ ดูดยาออกจากขวด	
	● กลับกระบอกฉีดยาและขวดยา แล้วค่อย ๆ ดูดยาเข้าไปในกระบอกฉีดยาให้ได้มากที่สุด ซึ่งอาจได้ปริมาณยามากกว่าที่ใช้สำหรับฉีด หมายเหตุ: ตรวจสอบว่ายามีลักษณะการกระจายตัวสม่ำเสมอและมีสีขาวถึงสีชมพูอ่อน
5. สวมเข็มฉีดยา	
	● ลอกเปิดบรรจุภัณฑ์ของเข็มฉีดยาตรงฐานของเข็ม ● จับกระบอกฉีดยาให้ตັงขึ้น 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 แล้วปล่อยให้ผิวหนังแห้งก่อนดำเนินการขั้นตอนต่อไป

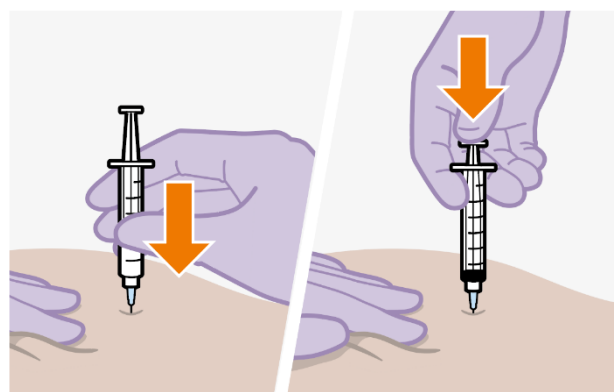
8. ยึดผิวหนัง



ใช้เทคนิคการฉีดแบบ z-track เพื่อลดการรั่วซึมของยาจากบริเวณที่ฉีด

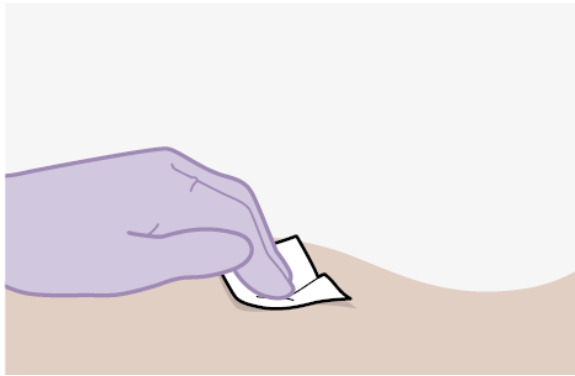
- ดึงผิวหนังตำแหน่งที่จะฉีด โดยดึงเลื่อนลงประมาณ 1 นิ้ว (2.5 ซม.)
- ตรีงผิวหนังในลักษณะนี้เพื่อฉีด

9. ฉีดยา



- แฉงเข็มเข้าไปจนสุดหรือลึกพอที่จะถึงชั้นกล้ามเนื้อ
- ค่อย ๆ ดันก้านกระบอกฉีดยาลงจนสุดในขณะที่ยังคงยึดตรึงผิวหนังอยู่
- ตรวจสอบให้แน่ใจว่าฉีดยาจนหมด
- ถอนเข็มฉีดออกแล้วปล่อยผิวหนังที่ยึดตรึงไว้ทันที

10. ประเมินบริเวณที่ฉีดยา



- ใช้ผ้าก๊อชกดบริเวณที่ฉีดยา
 - อาจใช้ผ้าพันแผลขนาดเล็กปิดแผลหากมีเลือดออก
 - ทิ้งเข็มฉีดยา กระบอกฉีดยา และขวดยาที่ใช้แล้วตามข้อกำหนดของกฎหมายด้านสุขภาพและความปลอดภัย
- ห้ามนวดบริเวณที่ฉีดยา

ถาม-ตอบ

1. หากเก็บผลิตภัณฑ์ไว้ในตู้เย็น จะปลอดภัยหรือไม่ที่จะอุ่นขวดยาเพื่อให้ถึงอุณหภูมิห้องได้เร็วขึ้น?
ท่านควรรออย่างน้อย 15 นาทีก่อนที่จะเตรียมการสำหรับการฉีดยาเพื่อให้ยาถึงอุณหภูมิห้อง
วิธีที่ดีที่สุด ควรปล่อยให้ขวดยาคลับสู่อุณหภูมิห้องเอง อย่างไรก็ตาม ท่านสามารถใช้ความอุ่นของมือเพื่อช่วยให้ยาคลับสู่อุณหภูมิห้องได้เร็วขึ้น แต่ต้องแน่ใจว่าอุณหภูมิของขวดยาต้องไม่เกิน 30°C (86°F)
ห้ามใช้วิธีให้ความร้อนรูปแบบอื่น
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 ก็สามารถทำได้หากบุคลากรทางการแพทย์นั้นมากกว่า แต่ไม่ควรฉีดยาที่บริเวณอื่น