

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

400 mg

Vocabria 400 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

600 mg

Vocabria 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

400 mg

Elke injectieflacon bevat 400 mg cabotegravir in 2 ml.

600 mg

Elke injectieflacon bevat 600 mg cabotegravir in 3 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Witte tot lichtroze suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vocabria-injectie, in combinatie met een rilpivirine-injectie, is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1-infectie) bij volwassenen die virologische suppressie (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) vertonen op een stabiel antiretroviraal behandelingschema, zonder bewijs van virale resistentie in heden of verleden voor, en zonder eerder virologisch falen met middelen uit de NNRTI- en INI-klasse (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vocabria moet voorgeschreven worden door artsen die ervaring hebben in de behandeling van hiv-infecties.

Elke injectie moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend.

Een injectie met Vocabria is geïndiceerd voor de behandeling van hiv-1-infectie in combinatie met een injectie met rilpivirine. Daarom moet de voorschrijfinformatie voor rilpivirine-injectie geraadpleegd worden voor de aanbevolen dosis.

Vóór het starten van de injectie met Vocabria moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zorgvuldig de patiënten hebben geselecteerd die instemmen met het vereiste injectieschema en moeten zij patiënten hebben geïnformeerd over het belang van het zich houden aan de geplande toedieningsbezoeken om de virale suppressie in stand te helpen houden en om het risico op ‘virale rebound’ en mogelijke ontwikkeling van resistentie te verlagen vanwege gemiste doses.

Na stopzetting van de injecties met Vocabria en rilpivirine is het van essentieel belang om een alternatief, volledig suppressief antiretroviraal schema in te stellen binnen één maand na de laatste injectie met Vocabria wanneer dit maandelijks wordt toegediend en binnen twee maanden na de laatste injectie met Vocabria wanneer dit om de 2 maanden wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen

Orale ‘lead-in’

Vóór de start van de injectie met Vocabria moet oraal cabotegravir samen met oraal rilpivirine ingenomen worden gedurende ongeveer één maand (ten minste 28 dagen) om de verdraagbaarheid voor cabotegravir en rilpivirine te beoordelen (zie rubriek 4.4). Eenmaal daags moet één tablet cabotegravir 30 mg samen met één tablet rilpivirine 25 mg worden ingenomen. Wanneer ze worden toegediend met rilpivirine, moeten de tabletten cabotegravir ingenomen worden met een maaltijd (zie de voorschrijfinformatie voor tabletten cabotegravir).

Maandelijks toediening

Startinjectie (600 mg overeenkomend met dosis van 3 ml)

Op de laatste dag van de orale ‘lead-in’-behandeling is de aanbevolen initiële dosis Vocabria als injectie bij volwassenen een enkelvoudige intramusculaire injectie van 600 mg. De injecties met Vocabria en rilpivirine moeten tijdens hetzelfde bezoek worden toegediend op afzonderlijke gluteale injectieplaatsen.

Vervolginjectie (400 mg overeenkomend met dosis van 2 ml)

Na de startinjectie is de vervolgdosis Vocabria als injectie bij volwassenen een enkelvoudige maandelijks intramusculaire injectie van 400 mg. De injecties met Vocabria en rilpivirine moeten tijdens hetzelfde bezoek worden toegediend op afzonderlijke gluteale injectieplaatsen. Patiënten kunnen de injecties maximaal 7 dagen voor of na de datum volgens het maandelijks injectieschema met 400 mg krijgen.

Tabel 1 Aanbevolen schema voor orale ‘lead-in’ en maandelijks intramusculaire toediening bij volwassenen

	ORALE ‘LEAD-IN’	STARTINJECTIE	VERVOLGINJECTIE
Geneesmiddel	Tijdens maand 1 (ten minste 28 dagen)	In maand 2	Vanaf maand 3
Vocabria	30 mg eenmaal daags	600 mg	400 mg maandelijks
Rilpivirine	25 mg eenmaal daags	900 mg	600 mg maandelijks

Toediening om de 2 maanden*Startinjecties – met een tussenpoos van één maand (600 mg)*

Op de laatste dag van de orale ‘lead-in’-behandeling is de aanbevolen initiële dosis Vocabria als injectie bij volwassenen een enkelvoudige intramusculaire injectie van 600 mg (in maand 2).

Eén maand later (in maand 3) moet een tweede intramusculaire injectie met Vocabria 600 mg worden toegediend. Patiënten kunnen de tweede startinjectie van 600 mg maximaal 7 dagen voor of na de geplande toedieningsdatum krijgen.

De injecties met Vocabria en rilpivirine moeten tijdens hetzelfde bezoek worden toegediend op afzonderlijke gluteale injectieplaatsen.

Vervolginjecties – met een tussenpoos van 2 maanden (600 mg)

Na de startinjecties is de aanbevolen vervolg dosis Vocabria als injectie bij volwassenen een enkelvoudige intramusculaire injectie van 600 mg (vanaf maand 5), toegediend om de 2 maanden. De injecties met Vocabria en rilpivirine moeten tijdens hetzelfde bezoek worden toegediend op afzonderlijke gluteale injectieplaatsen. Patiënten kunnen de injecties maximaal 7 dagen voor of na de datum van het tweemaandelijks injectieschema met 600 mg krijgen.

Tabel 2 Aanbevolen schema voor orale ‘lead-in’ en intramusculaire toediening om de 2 maanden bij volwassenen

	ORALE ‘LEAD-IN’	STARTINJECTIES (met een tussenpoos van één maand)	VERVOLGINJECTIES (met een tussenpoos van twee maanden)
Geneesmiddel	Tijdens maand 1 (ten minste 28 dagen)	In maand 2 en maand 3	Vanaf maand 5
Vocabria	30 mg eenmaal daags	600 mg	600 mg
Rilpivirine	25 mg eenmaal daags	900 mg	900 mg

Doseringaanbevelingen bij de overstap van maandelijkse injecties naar injecties om de 2 maanden

Patiënten die overstappen van een schema met maandelijkse vervolginjecties naar een schema met vervolginjecties om de 2 maanden moeten een enkelvoudige intramusculaire injectie cabotegravir van 600 mg krijgen één maand na de laatste vervolginjectie met de dosis van 400 mg en vervolgens 600 mg om de 2 maanden daarna.

Doseringaanbevelingen bij de overstap van injecties om de 2 maanden naar maandelijkse injecties

Patiënten die overstappen van een schema met vervolginjecties om de 2 maanden naar een schema met maandelijkse vervolginjecties moeten een enkelvoudige intramusculaire injectie cabotegravir van 400 mg krijgen 2 maanden na de laatste vervolginjectie met een dosis van 600 mg en vervolgens 400 mg elke maand daarna.

Gemiste doses

Patiënten die een gepland injectiebezoek missen, moeten klinisch opnieuw beoordeeld worden om er zeker van te zijn dat hervatting van de behandeling nog passend is. Zie tabel 3 voor doseringaanbevelingen na een gemiste injectie.

Gemiste maandelijkse injectie

Als een patiënt van plan is een gepland injectiebezoek te missen met meer dan 7 dagen kan orale behandeling (eenmaal daags één tablet cabotegravir 30 mg en één tablet rilpivirine 25 mg) worden gebruikt om maximaal 2 achtereenvolgende maandelijkse injectiebezoeken te vervangen. Bij een duur

van de orale behandeling van langer dan twee maanden wordt een andere orale behandeling aanbevolen.

De eerste dosis orale behandeling moet één maand (+/- 7 dagen) na de laatste injectiedoses Vocabria en rilpivirine worden ingenomen. Toediening via injecties moet hervat worden op de dag waarop de orale toediening wordt afgerond, zoals aanbevolen in tabel 3.

Tabel 3 Doseringsaanbevelingen voor de injectie met Vocabria na gemiste injecties of orale behandeling voor patiënten die maandelijks injecties krijgen toegediend

Tijd sinds laatste injectie	Aanbeveling
≤ 2 maanden:	Ga zo snel mogelijk verder met het maandelijks injectieschema met 400 mg
> 2 maanden:	Start de patiënt opnieuw op de dosis van 600 mg en ga daarna het maandelijks injectieschema volgen met 400 mg.

Gemiste injectie om de 2 maanden

Als een patiënt van plan is een gepland bezoek voor een injectie Vocabria te missen met meer dan 7 dagen kan orale behandeling (eenmaal daags één tablet cabotegravir 30 mg en één tablet rilpivirine 25 mg) worden gebruikt om één bezoek voor een injectie om de 2 maanden te vervangen. Bij een duur van de orale behandeling van langer dan twee maanden wordt een andere orale behandeling aanbevolen.

De eerste dosis orale behandeling moet twee maanden (+/- 7 dagen) na de laatste injectiedoses cabotegravir en rilpivirine worden ingenomen. Toediening via injecties moet hervat worden op de dag waarop de orale toediening wordt afgerond, zoals aanbevolen in tabel 4.

Tabel 4 Doseringsaanbevelingen voor de injectie na gemiste injecties of orale behandeling voor patiënten die om de 2 maanden injecties krijgen toegediend

Gemiste injectiebezoek	Tijd sinds laatste injectie	Aanbeveling (alle injecties zijn 3 ml)
Injectie 2 (maand 3)	≤ 2 maanden	Hervat zo snel mogelijk met een injectie van 600 mg en ga daarna verder met het schema met injecties om de 2 maanden.
	> 2 maanden	Start de patiënt opnieuw op de dosis van 600 mg, gevolgd door een tweede startinjectie van 600 mg één maand later. Volg daarna het schema met injecties om de 2 maanden.
Injectie 3 of later (vanaf maand 5)	≤ 3 maanden	Hervat zo snel mogelijk met een injectie van 600 mg en ga daarna verder met het schema met injecties om de 2 maanden.
	> 3 maanden	Start de patiënt opnieuw op de dosis van 600 mg, gevolgd door een tweede startinjectie van 600 mg één maand later. Volg daarna het schema met injecties om de 2 maanden.

Ouderen

Voor oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van cabotegravir bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min die niet gedialyseerd worden [zie rubriek 5.2]). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten met terminaal nierfalen die nierfunctievervangende therapie krijgen. Omdat cabotegravir meer dan 99% gebonden is aan eiwit wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan cabotegravir

verandert. Als het wordt toegediend aan een patiënt die niervervangingstherapie krijgt, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score A of B). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score C [zie rubriek 5.2]). Als het wordt toegediend aan een patiënt met een ernstig verminderde leverfunctie, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

Pediaterische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vocabria bij kinderen en adolescenten van jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor intramusculair gebruik. Voorzichtigheid is geboden om onbedoelde injectie in een bloedvat te voorkomen.

De injectie met Vocabria moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend. Zie de 'Instructies voor gebruik' in de bijsluiters voor de instructies met betrekking tot de toediening.

De injectie met Vocabria moet altijd gelijktijdig worden toegediend met de injectie met rilpivirine. De volgorde van de injecties is niet belangrijk. De voorschrijfinformatie voor rilpivirine-injectie moet geraadpleegd worden voor de aanbevolen dosis.

Wanneer beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de injectie met Vocabria toedienen moeten ze rekening houden met de 'body mass index' (BMI) van de patiënt om er zeker van te zijn dat de naald lang genoeg is om de bilspier te bereiken.

Houd de injectieflacon stevig vast en schud hem krachtig gedurende zeker 10 seconden. Draai de injectieflacon om en controleer de suspensie. Die moet er uniform uitzien. Schud de injectieflacon opnieuw als de suspensie niet uniform is. Het is normaal om kleine luchtbelletjes te zien.

Injecties moeten ventrogluteaal (aanbevolen) of dorsogluteaal worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met rifampicine, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne of fenobarbital (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico van resistentie na stopzetting van de behandeling

Om het risico op het ontwikkelen van virale resistentie te minimaliseren is het van essentieel belang om binnen één maand na de laatste injectie Vocabria een ander, volledig suppressief antiretroviraal schema in te stellen wanneer Vocabria maandelijks wordt toegediend en binnen twee maanden na de laatste injectie van Vocabria wanneer dit om de 2 maanden wordt toegediend.

Als virologisch falen wordt vermoed, moet zo snel mogelijk een andere behandeling worden ingesteld.

Eigenschappen op de lange termijn van Vocabria-injectie

Restconcentraties cabotegravir kunnen langdurig in de systemische circulatie van patiënten blijven (tot 12 maanden of langer). Daarom moeten artsen rekening houden met deze eigenschap van verlengde afgifte van de Vocabria-injectie wanneer het geneesmiddel wordt stopgezet (zie rubriek 4.5, 4.6, 4.7 en 4.9).

Baselinefactoren in verband met virologisch falen

Vóór met de behandeling wordt gestart moet men er rekening mee houden dat multivariabele analyses erop wijzen dat een combinatie van ten minste 2 van de volgende baselinefactoren in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op virologisch falen: gearchiveerde resistentiemutaties op rilpivirine, hiv-1-subtype A6/A1 of BMI ≥ 30 kg/m². Bij patiënten met een onvolledige of onduidelijke behandelgeschiedenis, zonder resistentieanalyses vóór de behandeling, is voorzichtigheid geboden in geval van een BMI ≥ 30 kg/m² of hiv-1-subtype A6/A1 (zie rubriek 5.1).

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld in verband met andere integraseremmers. Deze reacties werden gekenmerkt door rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder leverletsel. Hoewel dergelijke reacties tot op heden nog niet gezien zijn in verband met Vocabria, moeten artsen waakzaam blijven en Vocabria en andere verdachte geneesmiddelen direct stopzetten als klachten of verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot ernstige rash of rash in combinatie met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, mondlasies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, hepatitis, eosinofilie of angio-oedeem). De klinische status inclusief leveraminotransferasen moet gecontroleerd worden en passende behandeling moet worden gestart. Toediening van orale 'lead-in' wordt aanbevolen om te helpen bij het identificeren van patiënten die mogelijk risico lopen op een overgevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.2 en Eigenschappen op de lange termijn van injectie met Vocabria).

Hepatotoxiciteit

Hepatotoxiciteit is gemeld bij een beperkt aantal patiënten dat Vocabria kreeg met of zonder bekende al bestaande hepatische ziekte (zie rubriek 4.8).

Controles van leverchemie worden aanbevolen en de behandeling met Vocabria moet worden stopgezet als hepatotoxiciteit vermoed wordt (zie Eigenschappen op de lange termijn van injectie met Vocabria).

Co-infectie met HBV/HCV

Patiënten met een co-infectie met hepatitis B werden uitgesloten van onderzoeken met Vocabria. Het wordt niet aanbevolen Vocabria te starten bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B. Artsen moeten de huidige behandelrichtlijnen raadplegen voor de behandeling van een hiv-infectie bij patiënten die een co-infectie met het hepatitis B-virus hebben.

Beperkte gegevens zijn beschikbaar voor patiënten met een co-infectie met hepatitis C. De controle van de leverfunctie wordt aanbevolen bij patiënten met een co-infectie met hepatitis C.

Interacties met geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Vocabria-injecties met geneesmiddelen die de blootstelling eraan kunnen verminderen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van injecties Vocabria met rifabutine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Overdracht van hiv

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van

seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen moeten worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en die een ernstige immuundeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* – CART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen en ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken. Dergelijke reacties zijn meestal waargenomen in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingsymptomen moeten worden beoordeeld en indien nodig moet een behandeling worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunrestitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Patiënten moeten erover geïnformeerd worden dat Vocabria of een andere antiretrovirale behandeling de hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom moeten patiënten onder nauwgezette klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een injectie met Vocabria is geïndiceerd voor de behandeling van hiv-1 in combinatie met een injectie met rilpivirine. Daarom moet de voorschrijfinformatie voor rilpivirine als injectie geraadpleegd worden voor daarmee gepaard gaande interacties.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van cabotegravir

Cabotegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1 en in mindere mate via UGT1A9. Het wordt verwacht dat geneesmiddelen die krachtige inductoren van UGT1A1 of UGT1A9 zijn, de plasmaconcentraties van cabotegravir verlagen wat leidt tot een gebrek aan werkzaamheid (zie rubriek 4.3 en tabel 5 hieronder). Bij slechte metaboliseerders van UGT1A1 die een maximale klinische UGT1A1-remming laten zien, was sprake van een tot 1,5-voudige toename van de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{tau} van oraal cabotegravir. De invloed van een UGT1A1-remmer is mogelijk iets groter. Wanneer de veiligheidsmarges van cabotegravir echter in aanmerking worden genomen, wordt niet verwacht dat deze toename klinisch relevant is. Er worden derhalve geen dosisaanpassingen aanbevolen voor Vocabria bij aanwezigheid van UGT1A1-remmers (bijv. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir is een substraat van de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP (*breast cancer resistance protein*). Vanwege de hoge permeabiliteit wordt echter geen verandering in absorptie verwacht wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met P-gp- of BCRP-remmers.

Effect van cabotegravir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In vivo had cabotegravir geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de cytochrom-P450 (CYP)-3A4-activiteit. Cabotegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

In vitro remde cabotegravir de organische aniontransporteiwitten (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu\text{m}$) en OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu\text{m}$). Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die OAT1/3-substraten met een nauwe therapeutische index zijn (bijv. methotrexaat).

Injecties met Vocabria en rilpivirine zijn bedoeld voor gebruik als volledig regime voor de behandeling van een hiv-1-infectie en mogen niet worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv. De volgende informatie over geneesmiddelinteracties met andere antiretrovirale geneesmiddelen wordt gegeven voor het geval de injecties met Vocabria en rilpivirine worden gestopt en een andere antivirale behandeling nodig is (zie rubriek 4.4). Op grond van het *in vitro* en klinische geneesmiddelinteractieprofiel wordt niet verwacht dat cabotegravir de concentraties verandert van andere antiretrovirale geneesmiddelen, waaronder proteaseremmers, nucleoside reverse-transcriptaseremmers, non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, integraseremmers, influxremmers of ibalizumab.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met de injectie met cabotegravir. De gegevens over geneesmiddelinteracties in tabel 5 zijn afkomstig uit onderzoeken met oraal cabotegravir (verhoging wordt aangegeven als “↑”, verlaging als “↓”, geen verandering als “↔”, oppervlak onder de concentratie-versus-tijd-curve als “AUC”, waargenomen maximale concentratie als “ C_{max} ”, concentratie aan het eind van het doseringsinterval als “ C_{τ} ”).

Tabel 5: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv-1</i>		
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	Etravirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van Vocabria nodig wanneer gestart wordt met injecties na gebruik van etravirine.
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_{τ} ↓ 8%	Rilpivirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van de injectie met Vocabria nodig wanneer deze gelijktijdig wordt toegediend met rilpivirine.
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenytoïne Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabole inductoren kunnen de plasmaconcentratie van cabotegravir significant verlagen. Het gelijktijdige gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Rifampicine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van cabotegravir significant. Dit leidt waarschijnlijk tot verlies van therapeutisch effect. Doseringaanbevelingen voor de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine zijn niet vastgesteld en de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine kan de plasmaconcentratie van cabotegravir significant verlagen. Het gelijktijdige gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Rifabutine kan de plasmaconcentratie van cabotegravir verlagen. Het gelijktijdige gebruik moet worden vermeden.
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir veranderde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol en levonorgestrel niet significant in klinisch relevante mate. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Vocabria.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cabotegravir bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend welk effect Vocabria heeft op zwangerschap bij de mens.

Cabotegravir was niet teratogeen wanneer het werd bestudeerd bij zwangere ratten en konijnen, maar blootstellingen hoger dan de therapeutische dosis toonden reproductietoxiciteit bij dieren (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend wat de relevantie is op zwangerschap bij de mens.

De injectie met Vocabria wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Cabotegravir is aangetoond in de systemische circulatie gedurende 12 maanden of langer na een injectie (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Op grond van gegevens bij dieren wordt verwacht dat cabotegravir wordt uitgescheiden in de moedermelk, hoewel dit niet is bevestigd bij mensen. Cabotegravir kan na de laatste injectie cabotegravir 12 maanden of langer aanwezig zijn in de moedermelk.

Het wordt aanbevolen dat vrouwen met een hiv-infectie hun baby's in geen enkel geval borstvoeding geven teneinde overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van cabotegravir op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van cabotegravir op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid, vermoeidheid en somnolentie zijn gemeld tijdens behandeling met Vocabria als injectie. Er moet rekening gehouden worden met de klinische

toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Vocabria als injectie wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen uit onderzoeken naar de maandelijkse toediening waren injectieplaatsreacties (maximaal 84%), hoofdpijn (maximaal 12%) en pyrexie⁴ (10%).

De vaakst gemelde bijwerkingen uit ATLAS-2M met toediening om de 2 maanden waren injectieplaatsreacties (76%), hoofdpijn (7%) en pyrexie⁴ (7%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn vastgesteld voor cabotegravir of rilpivirine staan vermeld in tabel 6 per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 6 Samenvattende tabel van bijwerkingen¹

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Frequentie categorie	Bijwerkingen voor behandelingschema met Vocabria + rilpivirine
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie Angst Abnormale dromen Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Somnolentie Vasovagale reacties (als respons op injecties)
Maag- darmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea Braken Abdominale pijn ² Flatulentie Diarree
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash ³
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatsreacties (pijn en onwelbehagen, nodule, induratie) Pyrexie ⁴
	Vaak	Injectieplaatsreacties (zwellings, erytheem, pruritus, blauwe plek, warmte, hematoom) Vermoeidheid Asthenie Malaise
	Soms	Injectieplaatsreacties (cellulitis, abces, anesthesie, hemorragie, verkleuring)
Onderzoeken	Vaak	Gewicht verhoogd

	Soms	Transaminase verhoogd Bloed bilirubine verhoogd
--	------	----------------------------------------------------

¹ De frequentie van vastgestelde bijwerkingen is gebaseerd op alle keren dat de bijwerkingen gemeld zijn en is niet beperkt tot de bijwerkingen waarvan de onderzoeker het ten minste mogelijk acht dat ze verband houden met de behandeling.

² Abdominale pijn omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: abdominale pijn, bovenbuikpijn.

³ Rash omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: rash, rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash vlekkelig, rash maculo-papulair, rash morbilliform, rash papulair, rash pruritus.

⁴ Pyrexie omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: het heet hebben, lichaamstemperatuur verhoogd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lokale injectieplaatsreacties (ISR's)

Maximaal 1% van de proefpersonen stopte de behandeling met Vocabria plus rilpivirine vanwege ISR's. Bij maandelijks toediening meldde maximaal 84% van de proefpersonen injectieplaatsreacties; voor de 30393 injecties werden 6815 ISR's gemeld. Bij toediening om de 2 maanden meldde 76% van de patiënten injectieplaatsreacties; voor de 8470 injecties werden 2507 ISR's gemeld.

De ernst van de reacties was over het algemeen licht (graad 1, 70%-75% van de proefpersonen) of matig (graad 2, 27%-36% van de proefpersonen). 3-4% van de proefpersonen had ernstige ISR's (van graad 3). De mediane duur van ISR-voorvallen was over het algemeen 3 dagen. Het percentage proefpersonen dat ISR's meldde nam in de loop van de tijd af.

Gewichtstoename

Na 48 weken nam het gewicht van proefpersonen in de onderzoeken FLAIR en ATLAS die Vocabria plus rilpivirine kregen, mediaan toe met 1,5 kg. Het gewicht van proefpersonen die hun huidige antiretrovirale therapie (CAR) bleven gebruiken, nam mediaan toe met 1,0 kg (gepoolde analyse). In de afzonderlijke onderzoeken FLAIR en ATLAS waren de mediane gewichtstoenames in de groepen met Vocabria plus rilpivirine respectievelijk 1,3 kg en 1,8 kg in vergelijking met 1,5 kg en 0,3 kg in de groepen met CAR.

Na 48 weken was de mediane gewichtstoename in ATLAS-2M in de groepen die Vocabria plus rilpivirine maandelijks en om de 2 maanden kregen 1,0 kg.

Veranderingen in chemische laboratoriumwaarden

Kleine, niet-progressieve toenames van totaal bilirubine (zonder klinische geelzucht) werden gezien bij de behandeling met Vocabria plus rilpivirine. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant gezien, omdat deze waarschijnlijk betrekking hebben op de competitie tussen cabotegravir en ongeconjugeerd bilirubine voor een gezamenlijke klaringsroute (UGT1A1).

Verhoogde transaminasen (ALAT/ASAT) werden tijdens klinische onderzoeken gezien bij proefpersonen die Vocabria plus rilpivirine kregen. Deze verhogingen werden voornamelijk toegeschreven aan acute virale hepatitis. Enkele proefpersonen die de orale behandeling kregen, hadden transaminaseverhogingen die werden toegeschreven aan vermoede geneesmiddelgerelateerde hepatotoxiciteit; deze veranderingen waren omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Verhoogde lipasen werden tijdens klinische onderzoeken gezien voor Vocabria plus rilpivirine; lipasetoenames van graad 3 en 4 traden vaker op bij Vocabria plus rilpivirine in vergelijking met CAR. Deze verhogingen waren doorgaans asymptomatisch en leidden niet tot stopzetting van de behandeling met Vocabria plus rilpivirine. Eén geval van fatale pancreatitis met lipase van graad 4 en versturende factoren (waaronder voorgeschiedenis van pancreatitis) is gemeld in het ATLAS-2M-onderzoek, waarvoor een oorzakelijk verband met het injectieschema niet uitgesloten kon worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de
Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de
Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire :
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Vocabria. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt indien nodig ondersteunend worden behandeld, met de passende controle.

Het is bekend dat cabotegravir zich in hoge mate bindt aan plasma-eiwitten; het is daarom niet waarschijnlijk dat dialyse nuttig is bij het verwijderen van het geneesmiddel uit het lichaam. Bij de behandeling van een overdosering met Vocabria als injectie moet rekening gehouden worden met de langdurige blootstelling aan het geneesmiddel na een injectie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, integraseremmer, ATC-code: J05AJ04.

Werkingsmechanisme

Cabotegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en zo de overdracht te blokkeren van de retrovirale DNA-streng bij integratie in het DNA (desoxyribonucleïnezuur). Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek

Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit tegen laboratoriumstrengen wildtype-hiv-1 met gemiddelde concentratie cabotegravir die nodig is om de virusreproductie te verlagen met 50 procent (EC_{50})-waarden van 0,22 nM in mononucleaire cellen uit perifere bloed (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC's), 0,74 nM in 293T-cellen en 0,57 nM in MT-4-cellen. Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit in celkweeken in een panel van 24 klinische hiv-1-isolaten (drie in elke groep M-clades A, B, C, D, E, F en G en 3 in groep O) met EC_{50} -waarden die variëren van 0,02 nM tot 1,06 nM voor hiv-1. De EC_{50} -waarden van cabotegravir tegen drie klinische hiv-2-isolaten varieerden van 0,10 nM tot 0,14 nM. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met hiv-2.

Antivirale activiteit in combinatie met andere geneesmiddelen

Geen geneesmiddelen met een inherente anti-hiv-activiteit waren antagonistisch voor de antiretrovirale activiteit van cabotegravir (er werden beoordelingen *in vitro* uitgevoerd in combinatie met rilpivirine, lamivudine, tenofovir en emtricitabine).

In-vitro-resistentie

Isolatie uit wildtype-hiv-1 en activiteit tegen resistente strengen: virussen met een > 10-voudige toename in de EC_{50} van cabotegravir werden niet gezien tijdens de 112-daagse passage van streng IIIB. De volgende integrasemutaties verschenen na het passeren van wildtype-hiv-1 (met T124A-polymorfisme) bij aanwezigheid van cabotegravir: Q146L ('fold-change' [FC]-bereik 1,3-4,6), S153Y (FC-bereik 3,6-8,4) en I162M (FC = 2,8). Zoals hierboven opgemerkt bestaat de detectie van T124A uit de selectie van een vooraf bestaande minderheidsvariant die geen differentiële gevoeligheid heeft voor cabotegravir. Er werden geen aminozuursubstituties geselecteerd in de integraseregio bij het passeren van wildtype-hiv-1 NL-432 bij aanwezigheid van 6,4 nM cabotegravir tot en met dag 56.

Onder de meervoudige mutanten werd de hoogste FC gezien bij mutanten met Q148K of Q148R. E138K/Q148H leidde tot een 0,92-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir, maar E138K/Q148R leidde tot een 12-voudige vermindering in gevoeligheid en E138K/Q148K leidde tot een 81-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. G140C/Q148R en G140S/Q148R leidden respectievelijk tot een 22- en 12-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. Hoewel N155H de gevoeligheid voor cabotegravir niet veranderde, leidde N155H/Q148R tot een 61-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. Andere meervoudige mutanten die leidden tot een FC tussen 5 en 10, zijn: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) en E92Q/N155H (FC=5,3).

In-vivo-resistentie

Het aantal proefpersonen dat voldeed aan de criteria met betrekking tot bevestigd virologisch falen (*Confirmed Virologic Failure*, CVF) was laag in de gepoolde FLAIR- en ATLAS-onderzoeken. In de gepoolde analyse waren er 7 CVF's voor cabotegravir plus rilpivirine (7/591, 1,2%) en 7 CVF's voor huidige antiretrovirale behandeling (7/591, 1,2%). De drie CVF's in de groep met cabotegravir plus rilpivirine in FLAIR met resistentiegegevens hadden subtype A1. Daarnaast hadden 2 van de 3 CVF's een tijdens de behandeling optredende substitutie die gepaard ging met resistentie tegen de integraserepressor Q148R, terwijl bij een van de drie sprake was van G140R met een verminderde fenotypische gevoeligheid voor cabotegravir. Alle drie CVF's droegen één met rilpivirineresistentie gepaard gaande substitutie: K101E, E138E/A/K/T of E138K en twee van de drie vertoonden verminderde fenotypische gevoeligheid voor rilpivirine. De 3 CVF's in ATLAS hadden subtype A, A1 en AG. Een van de drie CVF's droeg de met INI-resistentie gepaard gaande substitutie N155H bij falen met een verminderde fenotypische gevoeligheid voor cabotegravir. Alle drie CVF's droegen bij falen één met rilpivirineresistentie gepaard gaande substitutie: E138A, E138E/K of E138K en vertoonden verminderde fenotypische gevoeligheid voor rilpivirine. Bij twee van deze drie CVF's

werden de met rilpivirineresistentie gepaard gaande substituties die zijn gezien bij falen ook gezien op baseline voor hiv-1-DNA in PBMC. De zevende CVF (FLAIR) heeft nooit een injectie gekregen.

De substituties die gepaard gaan met resistentie tegen een langwerkende injectie cabotegravir en die werden gezien in de gepoolde ATLAS- en FLAIR-onderzoeken waren G140R (n=1), Q148R (n=2) en N155H (n=1).

In het ATLAS-2M-onderzoek voldeden 10 proefpersonen tot en met week 48 aan de CVF-criteria: 8 proefpersonen (1,5%) in de Q8W-groep en 2 proefpersonen (0,4%) in de Q4W-groep. Acht proefpersonen voldeden in of voor week 24 aan CVF-criteria.

Op baseline hadden in de Q8W-groep 5 proefpersonen met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutaties van Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A of E138E/A en droeg 1 proefpersoon een cabotegravirresistentiemutatie, G140G/R (naast de hierboven genoemde met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutatie Y188Y/F/H/L). Op het tijdstip van vermoedelijk virologisch falen (*suspected virologic failure*, SVF) hadden in de Q8W-groep 6 proefpersonen met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutaties waarbij 2 proefpersonen daarnaast K101E hadden en 1 proefpersoon daarnaast E138E/K had vanaf baseline tot het SVF-tijdstip. De FC van rilpivirine lag bij 7 proefpersonen boven de klinische cut-off en varieerde van 2,4 tot 15. Vijf van de 6 proefpersonen met een met rilpivirineresistentie gepaard gaande substitutie hadden ook met integrase *strand transfer*-remmer (INSTI)-resistentie gepaard gaande substituties, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI-substitutie, L74I, werd gezien bij 4/7 proefpersonen. De integrasegenotype- en -fenotypetest faalde voor één proefpersoon en het cabotegravirfenotype was niet beschikbaar voor een andere. FC's voor de Q8W-proefpersonen varieerden van 0,6 tot 9,1 voor cabotegravir, 0,8 tot 2,2 voor dolutegravir en 0,8 tot 1,7 voor bictegravir.

In de Q4W-groep hadden beide proefpersonen op baseline geen met rilpivirine- of INSTI-resistentie gepaard gaande substituties. Eén proefpersoon had de NNRTI-substitutie, G190Q, in combinatie met het NNRTI-polymorfisme, V189I. Op het SVF-tijdstip had één proefpersoon tijdens de behandeling met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutaties, K101E + M230L en behield de ander de NNRTI-substituties G190Q + V189I met daarbij V179V/I. Beide proefpersonen toonden een verminderde fenotypische gevoeligheid voor rilpivirine. Beide proefpersonen hadden ook met INSTI-resistentie gepaard gaande mutaties, ofwel Q148R + E138E/K, ofwel N155N/H, bij SVF en 1 proefpersoon had een verminderde gevoeligheid voor cabotegravir. Geen van beide proefpersonen had de INSTI-substitutie L74I. FC's voor de Q4W-proefpersonen waren 1,8 en 4,6 voor cabotegravir, 1,0 en 1,4 voor dolutegravir en 1,1 en 1,5 voor bictegravir.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Vocabria plus rilpivirine is beoordeeld tijdens twee gerandomiseerde, multicentrische, open-label, non-inferioriteits- fase III-onderzoeken met werkzame controlebehandeling en parallelle groepen, FLAIR (onderzoek 201584) en ATLAS (onderzoek 201585). De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle proefpersonen hun bezoek in week 48 hadden afgerond of het onderzoek voortijdig hadden beëindigd.

Patiënten met virologische suppressie (op eerdere op dolutegravir gebaseerde behandeling gedurende 20 weken)

In FLAIR ontvingen 629 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen die naïef waren voor antiretrovirale behandeling (ART) gedurende 20 weken een behandeling met een INSTI (of dolutegravir/abacavir/lamivudine of dolutegravir plus 2 andere nucleoside reverse-transcriptaseremmers als de proefpersonen HLA-B*5701-positief waren). Proefpersonen met virologische suppressie (hiv-1-RNA < 50 kopieën per ml, n=566) werden vervolgens gerandomiseerd (1:1) om behandeld te worden met Vocabria plus rilpivirine of om de huidige antiretrovirale behandeling (CAR) te blijven gebruiken. Proefpersonen die gerandomiseerd waren om de behandeling met Vocabria plus rilpivirine te krijgen startten de behandeling met de orale 'lead-in'-dosis met dagelijks één tablet Vocabria van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg gedurende ten minste

4 weken gevolgd door een maandelijkse behandeling met Vocabria als injectie (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) plus rilpivirine als injectie (maand 1: injectie van 900 mg, vanaf maand 2: injectie van 600 mg) gedurende nog eens 44 weken. Het onderzoek werd uitgebreid naar 96 weken.

Patiënten met virologische suppressie (stabiel op eerdere ARV-behandeling gedurende ten minste 6 maanden)

In ATLAS werden 616 met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren proefpersonen (hiv-1-RNA < 50 kopieën per ml) met virologische suppressie (gedurende ten minste 6 maanden) gerandomiseerd (1:1) en kregen de behandeling met Vocabria plus rilpivirine of bleven de CAR-behandeling gebruiken. Proefpersonen die gerandomiseerd waren om de behandeling met Vocabria plus rilpivirine te krijgen startten de behandeling met de orale 'lead-in'-dosis met dagelijks één tablet Vocabria van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg gedurende ten minste 4 weken gevolgd door behandeling met Vocabria als injectie (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) plus rilpivirine als injectie (maand 1: injectie van 900 mg, vanaf maand 2: injectie van 600 mg) elke maand gedurende nog eens 44 weken. In ATLAS kregen respectievelijk 50%, 17% en 33% van de proefpersonen een NNRTI, PI of INI als derde geneesmiddelklasse op baseline voorafgaand aan randomisatie en dit was vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

Gepoolde gegevens

Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen in de gepoolde analyse voor de groep met Vocabria plus rilpivirine 38 jaar, was 27% vrouw, was 27% niet blank, was 1% \geq 65 jaar en had 7% een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm^3 ; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

Het primaire eindpunt van beide onderzoeken was het percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van \geq 50 kopieën/ml in week 48 (snapshot-algoritme voor de ITT-E-populatie).

In een gepoolde analyse van de twee registratieonderzoeken was Vocabria plus rilpivirine non-inferieur aan CAR voor het deel van de proefpersonen met een hiv-1-RNA in plasma van \geq 50 kopieën/ml (respectievelijk 1,9% en 1,7%) in week 48. Het aangepaste behandelverschil tussen Vocabria plus rilpivirine en CAR (0,2; 95%-BI: -1,4, 1,7) voor de gepoolde analyse voldeed aan het non-inferioriteitscriterium (bovengrens van het 95%-BI onder 4%).

Het primaire eindpunt en andere uitkomsten in week 48, waaronder uitkomsten per belangrijkste baselinefactoren, voor FLAIR en ATLAS staan in de tabellen 7 en 8.

Tabel 7 Virologische uitkomsten van de gerandomiseerde behandeling in FLAIR en ATLAS na 48 weken (snapshot-analyse)

	FLAIR		ATLAS		Gepoolde gegevens	
	Vocabria + RPV N=283	CAR N=283	Vocabria + RPV N=308	CAR N=308	Vocabria + RPV N=591	CAR N=591
Hiv-1-RNA \geq 50 kopieën/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandelverschil % (95%-BI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandelverschil % (95%-BI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Geen virologische gegevens in de periode van 48 weken (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Redenen</u>						
Gestopt met het onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerking of overlijden (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Gestopt met het onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Ontbrekende gegevens tijdens periode, maar wel in het onderzoek gebleven (%)	0	0	0	0	0	0

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.

† Omvat proefpersonen die zijn gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid, gestopt maar geen suppressie.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep, BI = betrouwbaarheidsinterval, CAR = huidige antivirale behandeling.

Tabel 8 Percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van \geq 50 kopieën/ml in week 48 voor belangrijkste baselinefactoren (snapshot-uitkomsten).

Baselinefactoren		Gepoolde gegevens uit FLAIR en ATLAS	
		Vocabria + RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ op baseline (cellen/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	\geq 350 tot < 500	5/120 (4,2)	0/117
	\geq 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geslacht	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Vrouw	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Ras	Blank	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aziatisch/Overig	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	\geq 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Leeftijd (jaar)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	\geq 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antivirale baselinetherapie bij randomisatie	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI's	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = *body mass index*

PI = proteaseremmer

INI = integraseremmer

NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

In de FLAIR- en ATLAS-onderzoeken waren de behandelverschillen tussen baselinekenmerken (CD4+-telling, geslacht, ras, BMI, leeftijd, derde geneesmiddelklasse op baseline) vergelijkbaar.

In het FLAIR-onderzoek bleven de resultaten na 96 weken consistent met de resultaten na 48 weken. Het deel van de proefpersonen met een hiv-1-RNA in plasma ≥ 50 kopieën/ml was respectievelijk 3,2% en 3,2% voor Vocabria plus rilpivirine (n=283) en CAR (n=283) (aangepast behandelverschil tussen Vocabria plus rilpivirine en CAR [0,0; 95%-BI: -2,9, 2,9]). Het deel van de proefpersonen met een hiv-1-RNA in plasma < 50 kopieën/ml was respectievelijk 87% en 89% voor Vocabria plus rilpivirine en CAR (aangepast behandelverschil tussen Vocabria plus rilpivirine en CAR [-2,8; 95%-BI: -8,2, 2,5]).

Toediening om de 2 maanden

Patiënten met virologische suppressie (stabiel op eerdere ARV-behandeling gedurende ten minste 6 maanden)

De werkzaamheid en veiligheid van de Vocabria-injectie elke 2 maanden is beoordeeld in één gerandomiseerd, multicentrisch, open-label, fase III-, non-inferioriteitsonderzoek met parallelle groepen, ATLAS-2M (207966). De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle proefpersonen hun bezoek in week 48 hadden afgerond of het onderzoek voortijdig hadden beëindigd.

In ATLAS-2M werden 1045 met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren proefpersonen met virologische suppressie gerandomiseerd (1:1) en kregen zij een behandeling met injecties met Vocabria plus rilpivirine toegediend ofwel om de 2 maanden, ofwel maandelijks. Proefpersonen die in eerste instantie niet behandeld werden met Vocabria/rilpivirine kregen gedurende ten minste 4 weken een orale 'lead-in'-behandeling die bestond uit dagelijks één tablet cabotegravir van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg. Proefpersonen die gerandomiseerd waren voor het krijgen van maandelijks Vocabria-injecties (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) en injecties rilpivirine (maand 1: injectie van 900 mg, vanaf maand 2: injectie van 600 mg), werden gedurende nog eens 44 weken behandeld. Proefpersonen die gerandomiseerd waren voor het krijgen van Vocabria-injecties om de 2 maanden (injectie van 600 mg in maand 1, 2, 4 en elke 2 maanden daarna) en injecties rilpivirine (injectie van 900 mg in maand 1, 2, 4 en elke 2 maanden daarna), werden gedurende nog eens 44 weken behandeld. Voorafgaand aan randomisatie kreeg respectievelijk 63%, 13% en 24% van de proefpersonen Vocabria plus rilpivirine gedurende 0 weken, 1 tot 24 weken en > 24 weken.

Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen 42 jaar, was 27% vrouw, was 27% niet blank, was 4% ≥ 65 jaar en had 6% een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm^3 ; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

Het primaire eindpunt van ATLAS-2M was het percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml in week 48 (snapshot-algoritme voor de ITT-E-populatie).

In ATLAS-2M was om de 2 maanden toegediend Vocabria en rilpivirine non-inferieur aan elke maand toegediend Vocabria en rilpivirine voor het deel van de proefpersonen met een hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml (respectievelijk 1,7% en 1,0%) in week 48. Het aangepaste behandelverschil tussen om de 2 maanden en elke maand toegediend Vocabria en rilpivirine (0,8; 95%-BI: -0,6, 2,2) voldeed aan het non-inferioriteitscriterium (bovengrens van het 95%-BI onder 4%).

Tabel 9 Virologische uitkomsten van de gerandomiseerde behandeling in ATLAS-2M in week 48 (snapshot-analyse)

	Toediening om de 2 maanden (Q8W)	Maandelijke toediening (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
Hiv-1-RNA \geq 50 kopieën/ml [†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandelverschil % (95%-BI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandelverschil % (95%-BI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	21 (4,0)	29 (5,5)
Redenen:		
Gestopt met het onderzoek vanwege bijwerking of overlijden (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Gestopt met onderzoek vanwege andere redenen (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven (%)	0	0

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.

† Omvat proefpersonen die zijn gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid, gestopt maar geen suppressie.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep, BI = betrouwbaarheidsinterval, CAR = huidige antivirale behandeling.

Tabel 10 Percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van \geq 50 kopieën/ml in week 48 voor belangrijkste baselinefactoren (snapshot-uitkomsten).

Baselinefactoren		Aantal hiv-1-RNA \geq 50 kopieën/ml/totaal beoordeeld (%)	
		Toediening om de 2 maanden (Q8W)	Maandelijke toediening (Q4W)
CD4+-celtelling op baseline (cellen/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 tot < 500	1/96 (1,0)	0/89
	\geq 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geslacht	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Vrouw	5/137 (3,5)	0/143
Ras	Blank	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Niet blank	4/152 (2,6)	0/130
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	4/101 (4,0)	0/90
	Niet zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)

BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Leeftijd (jaar)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 tot < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Eerdere blootstelling aan CAB/RPV	Geen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 weken	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 weken	1/126 (0,8)	0/128

BMI = *body mass index*

In het ATLAS-2M-onderzoek waren de behandelverschillen met betrekking tot het primaire eindpunt voor de baselinekenmerken (CD4+-lymfocytentelling, geslacht, ras, BMI, leeftijd en eerdere blootstelling aan cabotegravir/rilpivirine) niet klinisch betekenisvol.

Post-hocanalyse

Multivariabele analyses van gepoolde fase 3-onderzoeken (ATLAS, FLAIR en ATLAS-2M), waaronder gegevens van 1039 met hiv geïnfecteerde volwassenen zonder eerdere blootstelling aan Vocabria plus rilpivirine bestudeerden de invloed van virale baselinekenmerken en baselinekenmerken van deelnemers, toedieningsschema en geneesmiddelconcentraties in plasma na baseline op bevestigd virologisch falen (CVF) aan de hand van regressiemodellering met een variabele selectieprocedure. Tot en met week 48 hadden 13/1039 (1,25%) van de deelnemers CVF terwijl ze cabotegravir en rilpivirine kregen.

Er gingen vier covariabelen significant gepaard ($p < 0,05$ voor elke aangepaste oddsratio) met een verhoogd risico op CVF: rilpivirineresistentiemutaties op baseline vastgesteld aan de hand van een provirale DNA-genotypetest, hiv-1-subtype A6/A1 (geassocieerd met integrase-L74I-polymorfisme), dalconcentratie rilpivirine 4 weken na de eerste injectiedosis, *body mass index* van ten minste 30 kg/m² (geassocieerd met de farmacokinetiek van cabotegravir). Andere variabelen, waaronder toediening Q4W of Q8W, vrouwelijk geslacht of andere virale subtypes (niet A6/A1), werden niet significant in verband gebracht met CVF. Geen van de baselinefactoren, wanneer die in isolatie aanwezig waren, was voorspellend voor virologisch falen. Een combinatie van ten minste 2 van de volgende baselinefactoren werd echter in verband gebracht met een verhoogd risico op CVF: rilpivirineresistentiemutaties, hiv-1-subtype A6/A1 of BMI ≥30 kg/m² (zie tabel 11).

Tabel 11 Uitkomsten in week 48 per aanwezigheid van belangrijkste baselinefactoren voor rilpivirineresistentiemutaties, subtype A6/A1¹ en BMI ≥ 30 kg/m²

Baselinefactoren (aantal)	Virologische successen (%) ²	Bevestigd virologisch falen (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
≥2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
TOTAAL (95%-betrouwbaarheidsinterval)	980/1039 (94,3) (92,74%, 95,65%)	13/1039 (1,25) (0,67%, 2,13%)

¹ hiv-1-subtype A1 of A6, classificatie op grond van 'Los Alamos National Library'-panel uit de 'HIV Sequence'-database (juni 2020)

² Op grond van het snapshot-algoritme van de FDA van RNA < 50 kopieën/ml.

³ Gedefinieerd als twee opeenvolgende metingen van hiv-RNA > 200 kopieën/ml.

⁴ Positieve voorspellende waarde (*Positive Predictive Value*, PPV) < 1%; Negatieve voorspellende waarde (*Negative Predictive Value*, NPV) 98%; gevoeligheid 8%; specificiteit 74%

⁵ PPV 26%; NPV 99,6%; gevoeligheid 69%; specificiteit 97,5%

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vocabria als injectie in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van een hiv-1-infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van cabotegravir is vergelijkbaar bij gezonde en met hiv geïnfecteerde proefpersonen. De farmacokinetische variabiliteit van cabotegravir is matig tot hoog. Bij met hiv geïnfecteerde proefpersonen die meededen aan fase III-onderzoeken varieerde het CVb% (*coefficient of variation*) tussen proefpersonen voor C_{tau} van 39 tot 48%. Hogere variabiliteit tussen proefpersonen variërend van 41% tot 89% werd gezien bij de toediening van een enkelvoudige dosis van een langwerkende cabotegravir-injectie.

Tabel 12. Farmacokinetische parameters na orale cabotegravir eenmaal daags en intramusculaire startinjecties, maandelijkse injecties en injecties om de 2 maanden

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5 ^e , 95 ^e percentiel) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\cdot\text{u/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{/ml}$)
Orale 'lead-in' ^c	30 mg eenmaal daags	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Initiële injectie ^d	600 mg IM Initiële dosis	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Maandelijkse injectie ^e	400 mg IM maandelijks	2415 (1494, 3645)	4,2 (2,5, 6,5)	2,8 (1,7, 4,6)
Injectie om de 2 maanden ^e	600 mg IM Om de 2 maanden	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

^a Farmacokinetische parameterwaarden waren gebaseerd op individuele post-hoc-schattingen uit farmacokinetische populatiemodellen voor patiënten in FLAIR en ATLAS voor het maandelijkse schema en in ATLAS-2M voor het schema om de 2 maanden.

^b tau is toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening; 1 maand voor intramusculaire (IM) injecties van injecteerbare suspensie met verlengde afgifte.

^c Farmacokinetische parameters van orale 'lead-in' vertegenwoordigen steady-state.

^d De initiële AUC_(0-tau)- en C_{max}-injectiewaarden weerspiegelen primair de waarden na orale toediening, omdat de initiële injectie werd toegediend op dezelfde dag als de laatste orale dosis; de C_{tau}-waarde in week 4 weerspiegelt de initiële injectie.

^e De farmacokinetische parameterwaarden van injecties elke maand en om de 2 maanden weerspiegelen de gegevens in week 48.

Absorptie

De injectie met cabotegravir vertoont absorptiebeperkte (flipflop-) kinetiek vanwege trage absorptie uit de bilspier in de systemische circulatie wat leidt tot blijvende plasmaconcentraties. Na een enkelvoudige intramusculaire dosis zijn de plasmaconcentraties van cabotegravir op de eerste dag aantoonbaar en nemen ze langzamerhand toe tot ze de maximale plasmaconcentratie bereiken met een mediane T_{max} van 7 dagen. Cabotegravir wordt 52 weken of langer aangetoond in plasma na toediening van een enkelvoudige injectie. De farmacokinetische steady-state wordt bereikt na 44 weken. De blootstelling aan cabotegravir in plasma neemt verhoudingsgewijs of iets minder dan verhoudingsgewijs met de dosis toe na een enkelvoudige en herhaalde intramusculaire injectie van doses die variëren van 100 tot 800 mg.

Distributie

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens bindt cabotegravir zich in hoge mate (> 99%) aan humane plasma-eiwitten. Na toediening van orale tabletten was het gemiddelde schijnbare orale distributievolume (V_z/F) in plasma 12,3 l. Bij mensen was de geschatte V_c/F van cabotegravir in plasma 5,27 l en was de V_p/F 2,43 l. Deze volumeschattingen wijzen, samen met de aanname van een hoge biologische beschikbaarheid op enige distributie van cabotegravir naar de extracellulaire ruimte.

Cabotegravir is aanwezig in het vrouwelijke en mannelijke voortplantingsstelsel. De mediane cervicaal en vaginaal weefsel:plasma-verhoudingen varieerden van 0,16 tot 0,28 en de mediane rectaal weefsel:plasma-verhoudingen waren $\leq 0,08$ 4, 8 en 12 weken na toediening van een enkelvoudige intramusculaire injectie van 400 mg.

Cabotegravir is aanwezig in de liquor cerebrospinalis (liquor). Bij met hiv geïnfecteerde proefpersonen die een behandeling kregen met een injectie cabotegravir plus een injectie rilpivirine was de concentratieverhouding van cabotegravir in liquor ten opzichte van plasma [mediaan (bereik)] (n=16) 0,003 (bereik: 0,002 tot 0,004) één week na een steady-state langwerkende injectie (Q4W of Q8W) met cabotegravir. Overeenkomend met therapeutische concentraties cabotegravir in liquor was de hiv-1-RNA in liquor (n=16) < 50 kopieën/ml bij 100% en < 2 kopieën/ml bij 15/16 (94%) van de proefpersonen. Op hetzelfde tijdstip was de hiv-1-RNA in plasma (n=18) < 50 kopieën/ml bij 100% en < 2 kopieën/ml bij 12/18 (66,7%) van de proefpersonen.

In vitro was cabotegravir geen substraat van organische aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3 of organische kationtransporteiwit (OCT1).

Biotransformatie

Cabotegravir wordt primair gemetaboliseerd door UGT1A1 met een minder belangrijke UGT1A9-component. Cabotegravir is de belangrijkste stof die in plasma circuleert en vertegenwoordigt > 90% van totale radiokoolstof in plasma. Na orale toediening bij mensen wordt cabotegravir primair geëlimineerd via metabolisme; de renale eliminatie van onveranderd cabotegravir is laag (< 1% van de dosis). Zevenenveertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden als onveranderd cabotegravir in de feces. Het is niet bekend of dit geheel of gedeeltelijk te wijten is aan niet-geabsorbeerd geneesmiddel of uitscheiding via de galwegen van het glucuronideconjugaat. Dit kan verder worden afgebroken voor de vorming van het moedermolecuul in het darmlumen. Cabotegravir werd waargenomen in duodenale galmonsters. De glucuronidemetaboliet was ook aanwezig in een aantal, maar niet alle, duodenale galmonsters. Zevenentwintig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als een glucuronidemetaboliet (75% van de urineradioactiviteit, 20% van de totale dosis).

Cabotegravir is geen klinisch relevante remmer van de volgende enzymen en transporteiwitten: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 en UGT2B17, P-gp, BCRP, galzoutexportpomp (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multigeneesmiddel- en toxine-extrusietransporteiwit (MATE) 1, MATE 2-K, multigeneesmiddelresistentie-eiwit (MRP) 2 of MRP4.

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd van cabotegravir tijdens de terminale fase wordt beperkt door de absorptiesnelheid en is naar schatting 5,6 tot 11,5 weken na een intramusculaire injectie van een enkelvoudige dosis. De significant langere schijnbare halfwaardetijd in vergelijking met oraal weerspiegelt de eliminatie van de injectieplaats in de systemische circulatie. De schijnbare CL/F was 0,151 l/u.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan CAB in plasma neemt verhoudingsgewijs of iets minder dan verhoudingsgewijs met de dosis toe na een enkelvoudige en herhaalde intramusculaire injectie van doses die variëren van 100 tot 800 mg.

Polymorfismen

In een meta-analyse van onderzoeken met gezonde en met hiv geïnfecteerde proefpersonen hadden met hiv geïnfecteerde proefpersonen met UGT1A1-genotypen die zorgen voor een slechte metabolisering van cabotegravir, een 1,2-voudige gemiddelde toename van de AUC, C_{max} en C_{tau} van steady-state cabotegravir na een langwerkende toediening als injectie in vergelijking met proefpersonen met genotypen die gepaard gaan met normale metabolisering via UGT1A1. Deze verschillen worden niet gezien als klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor proefpersonen met UGT1A1-polymorfismen.

Bijzondere patiëntenpopulaties*Geslacht*

Farmacokinetische populatieanalyses toonden geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht.

Ras

Farmacokinetische populatieanalyses toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van ras.

Body Mass Index (BMI)

Farmacokinetische populatieanalyses toonden geen klinisch relevant effect aan van BMI op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van BMI.

Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse van cabotegravir toonde geen klinisch relevant effect aan van leeftijd op de blootstelling aan cabotegravir. De farmacokinetische gegevens voor cabotegravir bij proefpersonen > 65 jaar zijn beperkt.

Verminderde nierfunctie

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie ($CrCL < 30$ ml/min die niet gedialyseerd werden) en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie (die niet gedialyseerd worden). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd werden.

Verminderde leverfunctie

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score A of B). Het effect van een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score C) op de farmacokinetiek van cabotegravir is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

Cabotegravir was niet mutageen of clastogeen bij *in-vitro*-tests in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren. Cabotegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten.

Onderzoeken naar reproductietoxicologie

Er werd geen effect op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij ratten die werden behandeld met cabotegravir in orale doses van maximaal 1000 mg/kg/dag (> 20 keer de blootstelling bij mensen in de maximale aanbevolen dosis).

In een onderzoek op het gebied van embryo-foetale ontwikkeling was er geen sprake van nadelige uitkomsten voor de ontwikkeling na orale toediening van cabotegravir aan zwangere konijnen tot een maternale toxische dosis van 2000 mg/kg/dag (0,66 keer de blootstelling bij mensen aan de maximale aanbevolen humane dosis [MRHD]) of aan zwangere ratten bij doses tot 1000 mg/kg/dag (> 30 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD). Bij ratten werden veranderingen gezien in de groei van de foetus (lager lichaamsgewicht) bij 1000 mg/kg/dag. Onderzoeken bij zwangere ratten toonden aan dat cabotegravir de placenta passeert en dat het kan worden aangetoond in foetaal weefsel.

Bij pre- en postnatale onderzoeken (PPN) bij ratten induceerde cabotegravir reproduceerbaar een vertraagde start van de bevalling en een toename van het aantal doodgeboorten en neonatale mortaliteit bij 1000 mg/kg/dag (> 30 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD). Een lagere dosis van 5 mg/kg/dag (ongeveer 10 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD) werd cabotegravir niet in verband gebracht met vertraagde bevallingen of neonatale mortaliteit. Bij onderzoeken met konijnen en ratten was er geen effect op de overleving wanneer de foetussen via keizersnede ter wereld kwamen. Gezien de blootstellingsverhouding is het niet bekend wat de relevantie is voor mensen.

Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses cabotegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (26 weken) en apen (39 weken). Er werden geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gezien bij ratten of apen die cabotegravir oraal kregen in doses tot respectievelijk 1000 mg/kg/dag of 500 mg/kg/dag.

In een toxiciteitsonderzoek bij apen van 14 dagen en 28 dagen werden effecten op het maag-darmkanaal (verlies lichaamsgewicht, braken, losse/waterige feces en matige tot ernstige dehydratie) gezien. Deze effecten kwamen door de plaatselijke toediening van het geneesmiddel en niet door systemische toxiciteit.

In een onderzoek van 3 maanden met ratten, waarin cabotegravir werd toegediend via maandelijkse subcutane (SC) injecties (maximaal 100 mg/kg/dosis), maandelijkse intramusculaire injectie (maximaal 75 mg/kg/dosis) of wekelijkse SC injectie (100 mg/kg/dosis), werden geen bijwerkingen en geen nieuwe doelorgaantoxiciteiten opgemerkt (bij blootstellingen > 30 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD van de intramusculaire dosis van 400 mg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Polysorbaat 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Houdbaarheid van suspensie in de injectiespuit

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 2 uur bij 25°C. Zodra de suspensie is opgetrokken in de injectiespuit, dient het product vanuit een microbiologisch oogpunt onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tussen bereiding en gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de vriezer bewaren.

Suspensie in de injectiespuit

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik of toediening

400 mg (injectieflacon van 2 ml)

Bruine injectieflacon van type I-glas van 2 ml met een rubberen stop van bromobutyl en een grijze verzegeling van aluminium met een donkergrijze flip-off-dop van plastic.

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon (400 mg), 1 injectiespuit met schaalverdeling (steriel, voor eenmalig gebruik met volumetrische markering iedere 0,2 ml), 1 injectieflaconadapter en 1 injectienaald (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ inch]).

600 mg (injectieflacon van 3 ml)

Bruine injectieflacon van type I-glas van 3 ml met een rubberen stop van bromobutyl en een grijze verzegeling van aluminium met een oranje flip-off-dop van plastic.

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon (600 mg), 1 injectiespuit met schaalverdeling (steriel, voor eenmalig gebruik met volumetrische markering iedere 0,2 ml), 1 injectieflaconadapter en 1 injectienaald (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ inch]).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Volledige instructies voor gebruik en hantering van Vocabria als injectie staan in de bijsluiters (zie 'Instructies voor gebruik').

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1481/002
EU/1/20/1481/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18/06/2021 (v3).

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vocabria 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat cabotegravir natrium overeenkomend met 30 mg cabotegravir.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 155 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, ovale, filmomhulde tabletten (ongeveer 8,0 mm bij 14,3 mm), voorzien van de inscriptie 'SV CTV' op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vocabria-tabletten worden, in combinatie met rilpivirine-tabletten, geïndiceerd voor de kortetermijnbehandeling van een humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1)-infectie bij virologisch onderdrukte volwassenen (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) die een stabiele antiretrovirale behandeling krijgen zonder huidig of vroeger bewijs van virale resistentie voor, en geen eerder virologisch falen met middelen uit de NNRTI- en INI-klasse (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1) voor:

- orale 'lead-in' om de verdraagbaarheid van Vocabria en rilpivirine te beoordelen voorafgaand aan de toediening van een injectie met langwerkend cabotegravir plus een injectie met langwerkend rilpivirine.
- orale behandeling voor volwassenen die een geplande toediening van cabotegravir als injectie plus rilpivirine als injectie gaan missen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vocabria moet voorgeschreven worden door artsen die ervaring hebben in de behandeling van een hiv-infectie.

Vocabria-tabletten zijn geïndiceerd voor de kortetermijnbehandeling van hiv in combinatie met rilpivirine-tabletten. Daarom moet de voorschrijfinformatie voor rilpivirine-tabletten geraadpleegd worden voor de aanbevolen dosis.

Vóór het starten van Vocabria moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zorgvuldig de patiënten selecteren die instemmen met het benodigde maandelijkse injectieschema en moeten zij patiënten hebben geïnformeerd over het belang van het zich houden aan de geplande toedieningsbezoeken om de virale suppressie in stand te helpen houden en om het risico op

‘virale rebound’ en mogelijke ontwikkeling van resistentie te verlagen vanwege gemiste doses (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen

Orale ‘lead-in’

Vóór de start van de injectie met cabotegravir moeten Vocabria-tabletten samen met rilpivirine-tabletten ingenomen worden gedurende ongeveer één maand (ten minste 28 dagen) om de verdraagbaarheid voor cabotegravir en rilpivirine te beoordelen (zie rubriek 4.4). Eenmaal daags moet één tablet Vocabria 30 mg samen met één tablet rilpivirine 25 mg worden ingenomen.

Tabel 1 Aanbevolen doseringsschema bij volwassen patiënten

	ORALE ‘LEAD-IN’
Geneesmiddel	Tijdens maand 1
Vocabria	30 mg eenmaal daags
Rilpivirine	25 mg eenmaal daags

Orale toediening voor gemiste injecties cabotegravir

Als een patiënt van plan is een gepland injectiebezoek te missen met meer dan 7 dagen kan orale behandeling (eenmaal daags één tablet Vocabria 30 mg en één tablet rilpivirine 25 mg) worden gebruikt om maximaal 2 achtereenvolgende maandelijkse injectiebezoeken of één bezoek voor een injectie om de 2 maanden te vervangen. Bij een duur van de orale behandeling van langer dan twee maanden wordt een andere orale behandeling aanbevolen.

De eerste dosis orale behandeling moet één maand (+/- 7 dagen) na de laatste injectiedoses cabotegravir en rilpivirine worden ingenomen voor patiënten die maandelijks injecties krijgen. Voor patiënten die om de 2 maanden injecties krijgen, moet de eerste dosis orale behandeling 2 maanden (+/- 7 dagen) na de laatste injectiedosis cabotegravir en rilpivirine worden ingenomen. Toediening via injecties moet hervat worden op de dag waarop de orale toediening wordt afgerond.

Gemiste doses

Als de patiënt een dosis Vocabria-tabletten vergeet, moet de patiënt de gemiste dosis zo snel mogelijk innemen, indien de volgende dosis niet binnen 12 uur moet worden ingenomen. Als de volgende dosis binnen 12 uur moet worden ingenomen, moet de patiënt de vergeten dosis niet innemen en eenvoudigweg verdergaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Als een patiënt binnen 4 uur na het innemen van Vocabria-tabletten overgeeft, moet nog een Vocabria-tablet worden ingenomen. Als een patiënt meer dan 4 uur na het innemen van Vocabria-tabletten overgeeft, hoeft de patiënt niet nog een dosis Vocabria in te nemen tot de volgende regulier geplande dosis.

Ouderen

Voor oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van cabotegravir bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 ml/min die niet gedialyseerd worden [zie rubriek 5.2]). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten met een terminaal nierfalen die nierfunctievervangende therapie krijgen. Omdat cabotegravir meer dan 99% gebonden is aan eiwit wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan cabotegravir

verandert. Als het wordt toegediend aan een patiënt die niervervangingstherapie krijgt, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score A of B). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score C [zie rubriek 5.2]).

Als het wordt toegediend aan een patiënt met een ernstig verminderde leverfunctie, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vocabria bij kinderen en adolescenten van jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Vocabria-tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Als de Vocabria-tabletten op hetzelfde tijdstip als de rilpivirine-tabletten worden ingenomen, moeten ze worden ingenomen met een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met rifampicine, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne of fenobarbital (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Baselinefactoren in verband met virologisch falen

Vóór met de behandeling wordt gestart moet men er rekening mee houden dat multivariabele analyses erop wijzen dat een combinatie van ten minste 2 van de volgende baselinefactoren in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op virologisch falen: gearchiveerde resistentiemutaties op rilpivirine, hiv-1-subtype A6/A1 of BMI ≥ 30 kg/m². Bij patiënten met een onvolledige of onduidelijke behandelgeschiedenis, zonder resistentieanalyses vóór de behandeling, is voorzichtigheid geboden in geval van een BMI ≥ 30 kg/m² of hiv-1-subtype A6/A1 (zie rubriek 5.1).

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld in verband met andere integraseremmers. Deze reacties werden gekenmerkt door rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder leverletsel. Hoewel dergelijke reacties tot op heden nog niet gezien zijn in verband met Vocabria, moeten artsen waakzaam blijven en Vocabria en andere verdachte geneesmiddelen direct stopzetten als klachten of verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot ernstige rash of rash in combinatie met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, mondlaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, hepatitis, eosinofilie of angio-oedeem). De klinische status inclusief leveraminotransferasen moet gecontroleerd worden en passende behandeling moet worden gestart. Toediening van orale 'lead-in' wordt aanbevolen om te helpen bij het identificeren van patiënten die mogelijk risico lopen op een overgevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.2).

Hepatotoxiciteit

Hepatotoxiciteit is gemeld bij een beperkt aantal patiënten dat Vocabria kreeg met of zonder bekende al bestaande hepatische ziekte (zie rubriek 4.8).

Controles van leverchemie worden aanbevolen en de behandeling met Vocabria moet worden stopgezet als hepatotoxiciteit vermoed wordt.

Co-infectie met HBV/HCV

Patiënten met een co-infectie met hepatitis B werden uitgesloten van onderzoeken met Vocabria. Het wordt niet aanbevolen Vocabria te starten bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B. Artsen moeten de huidige behandelrichtlijnen raadplegen voor de behandeling van een hiv-infectie bij patiënten die een co-infectie met het hepatitis B-virus hebben.

Beperkte gegevens zijn beschikbaar voor patiënten met een co-infectie met hepatitis C. De controle van de leverfunctie wordt aanbevolen bij patiënten met een co-infectie met hepatitis C.

Interacties met geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Vocabria-tabletten met geneesmiddelen die de blootstelling eraan kunnen verminderen (zie rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen antacida die polyvalente kationen bevatten in te nemen ten minste 2 uur voor of 4 uur na Vocabria-tabletten (zie rubriek 4.5).

Overdracht van hiv

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen moeten worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en die een ernstige immuundeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* – CART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen en ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken. Dergelijke reacties zijn meestal waargenomen in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekings symptomen moeten worden beoordeeld en indien nodig moet een behandeling worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunrestitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Patiënten moeten erover geïnformeerd worden dat Vocabria of een andere antiretrovirale behandeling de hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom moeten patiënten onder nauwgezette klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vocabria-tabletten zijn, in combinatie met rilpivirine-tabletten, geïndiceerd voor de behandeling van hiv-1. Daarom moet de voorschrijfinformatie voor rilpivirine-tabletten geraadpleegd worden voor hiermee geassocieerde interacties.

Effect van andere middelen op de farmacokinetiek van cabotegravir

Cabotegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1 en in mindere mate via UGT1A9. Het wordt verwacht dat geneesmiddelen die krachtige inductoren van UGT1A1 of UGT1A9 zijn, de plasmaconcentraties van cabotegravir verlagen wat leidt tot een gebrek aan werkzaamheid (zie rubriek 4.3 en tabel 2 hieronder). Bij slechte metaboliseerders van UGT1A1 die een maximale klinische UGT1A1-remming laten zien, was sprake van een tot 1,5-voudige toename van de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{tau} van oraal cabotegravir. De invloed van een UGT1A1-remmer is mogelijk iets groter. Wanneer de veiligheidsmarges van cabotegravir echter in aanmerking worden genomen, wordt niet verwacht dat deze toename klinisch relevant is. Er worden derhalve geen dosisaanpassingen aanbevolen voor Vocabria bij aanwezigheid van UGT1A1-remmers (bijv. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir is een substraat van de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP (*breast cancer resistance protein*). Vanwege de hoge permeabiliteit wordt echter geen verandering in absorptie verwacht wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met P-gp- of BCRP-remmers.

Effect van cabotegravir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In vivo had cabotegravir geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de cytochroom P450 (CYP) 3A4-activiteit. Cabotegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

In vitro remde cabotegravir de organische aniontransporteiwitten (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu\text{m}$) en OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu\text{m}$). Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die OAT1/3-substraten met een nauwe therapeutische index zijn (bijv. methotrexaat).

Op grond van het *in vitro* en klinische geneesmiddelinteractieprofiel wordt niet verwacht dat cabotegravir de concentraties verandert van andere antiretrovirale geneesmiddelen, waaronder proteaseremmers, nucleoside reverse-transcriptaseremmers, non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, integraseremmers, influxremmers en ibalizumab.

De gegevens over geneesmiddelinteracties in tabel 2 zijn afkomstig uit onderzoeken met oraal cabotegravir (verhoging wordt aangegeven als “↑”, verlaging als “↓”, geen verandering als “↔”, oppervlak onder de concentratie-versus-tijd-curve als “AUC”, waargenomen maximale concentratie als “ C_{max} ”, concentratie aan het eind van het doseringsinterval als “ C_{τ} ”).

Tabel 2: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv-1</i>		
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van de Vocabria-tabletten nodig.
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van de Vocabria-tabletten nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met rilpivirine.
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenytoïne Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabole inductoren kunnen de plasmaconcentraties van cabotegravir significant verlagen, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (bijv. magnesium, aluminium of calcium)	Cabotegravir ↓	De gelijktijdige toediening van antacidasupplementen kan de orale absorptie van cabotegravir verlagen en is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen antacida die polyvalente kationen bevatten ten minste 2 uur voor of 4 uur na oraal Vocabria toe te dienen (zie rubriek 4.4).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Rifampicine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van cabotegravir significant. Dit leidt waarschijnlijk tot verlies van therapeutisch effect. Doseringaanbevelingen voor de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine zijn niet vastgesteld en de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine kan de plasmaconcentraties van cabotegravir significant verlagen, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Rifabutine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing nodig. Voorafgaand aan de start van de behandeling met oraal cabotegravir moet de voorschrijfinformatie voor Vocabria-injectie worden geraadpleegd met betrekking tot gelijktijdig gebruik met rifabutine.
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8%	Cabotegravir veranderde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol en levonorgestrel niet significant in klinisch relevante mate. Er is geen

	$C\tau \leftrightarrow 0\%$ LNG \leftrightarrow AUC $\uparrow 12\%$ $C_{\max} \uparrow 5\%$ $C\tau \uparrow 7\%$	dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Vocabria-tabletten.
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cabotegravir bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend welk effect Vocabria heeft op zwangerschap bij de mens.

Cabotegravir was niet teratogeen wanneer het werd bestudeerd bij zwangere ratten en konijnen, maar blootstellingen hoger dan de therapeutische dosis toonden reproductietoxiciteit bij dieren (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend wat de relevantie is op zwangerschap bij de mens.

Vocabria-tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Op grond van gegevens bij dieren wordt verwacht dat cabotegravir wordt uitgescheiden in de moedermelk, hoewel dit niet is bevestigd bij mensen.

Het wordt aanbevolen dat vrouwen met een hiv-infectie hun baby's in geen enkel geval borstvoeding geven teneinde overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van cabotegravir op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van cabotegravir op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid, vermoeidheid en somnolentie zijn gemeld tijdens de behandeling met Vocabria. Er moet rekening gehouden worden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Vocabria wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen uit onderzoeken naar de maandelijkse toediening waren hoofdpijn (maximaal 12%) en pyrexie⁴ (10%).

De vaakst gemelde bijwerkingen, waarvan de onderzoeker vindt dat die causaal verband houden, uit ATLAS-2M met toediening om de 2 maanden waren hoofdpijn (7%) en pyrexie⁴ (7%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn vastgesteld voor cabotegravir en rilpivirine staan vermeld in tabel 3 per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$);

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Samenvattende tabel van bijwerkingen¹

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Frequentie categorie	Bijwerkingen voor behandelingschema met Vocabria + rilpivirine
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie Angst Abnormale dromen Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Somnolentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Nausea Braken Abdominale pijn ² Flatulentie Diarree
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash ³
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie ⁴
	Vaak	Vermoeidheid Asthenie Malaise
Onderzoeken	Vaak	Gewicht verhoogd
	Soms	Transaminase verhoogd Bloed bilirubine verhoogd

¹ De frequentie van vastgestelde bijwerkingen is gebaseerd op alle keren dat de bijwerkingen gemeld zijn en is niet beperkt tot de bijwerkingen waarvan de onderzoeker het ten minste mogelijk acht dat ze verband houden met de behandeling.

² Abdominale pijn omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: bovenbuikpijn.

³ Rash omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: rash, rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash vlekkelig, rash maculo-papulair, rash morbilliform, rash papulair, rash pruritus.

⁴ Pyrexie omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: het heet hebben, lichaamstemperatuur verhoogd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gewicht verhoogd

Na 48 weken nam het gewicht van proefpersonen in de onderzoeken FLAIR en ATLAS die Vocabria plus rilpivirine kregen, mediaan met 1,5 kg toe. Het gewicht van proefpersonen die hun huidige antiretrovirale therapie (CAR) bleven gebruiken, nam mediaan toe met 1,0 kg (gepoolde analyse). In de afzonderlijke onderzoeken FLAIR en ATLAS waren de mediane gewichtstoenames in de groepen met Vocabria plus rilpivirine respectievelijk 1,3 kg en 1,8 kg in vergelijking met 1,5 kg en 0,3 kg in de groepen met CAR.

Na 48 weken was de mediane gewichtstoename in ATLAS-2M in de groepen die Vocabria plus rilpivirine maandelijks en om de 2 maanden kregen 1,0 kg.

Veranderingen in chemische laboratoriumwaarden

Kleine, niet-progressieve toenames van totaal bilirubine (zonder klinische geelzucht) werden gezien bij de behandeling met Vocabria plus rilpivirine. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant gezien, omdat deze waarschijnlijk betrekking hebben op de competitie tussen cabotegravir en ongeconjugeerd bilirubine voor een gezamenlijke klaringsroute (UGT1A1).

Verhoogde transaminasen (ALAT/ASAT) werden tijdens klinische onderzoeken gezien bij proefpersonen die Vocabria plus rilpivirine kregen. Deze verhogingen werden voornamelijk toegeschreven aan acute virale hepatitis. Enkele proefpersonen die de orale behandeling kregen, hadden transaminaseverhogingen die werden toegeschreven aan vermoede geneesmiddelgerelateerde hepatotoxiciteit; deze veranderingen waren omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Verhoogde lipasen werden tijdens klinische onderzoeken gezien voor Vocabria plus rilpivirine; lipasetoenames van graad 3 en 4 traden vaker op bij Vocabria plus rilpivirine in vergelijking met CAR. Deze verhogingen waren doorgaans asymptomatisch en leidden niet tot stopzetting van de behandeling met Vocabria plus rilpivirine. Eén geval van fatale pancreatitis met lipase van graad 4 en versturende factoren (waaronder voorgeschiedenis van pancreatitis) is gemeld in het ATLAS-2M-onderzoek, waarvoor een oorzakelijk verband met het injectieschema niet uitgesloten kon worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de
Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de
Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
 Link pour le formulaire :
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Vocabria. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunende behandeling ondergaan, met de passende controle, indien nodig.

Het is bekend dat cabotegravir zich in hoge mate bindt aan plasma-eiwitten; het is daarom niet waarschijnlijk dat dialyse nuttig is bij het verwijderen van het geneesmiddel uit het lichaam.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, integraseremmer, ATC-code: J05AJ04

Werkingsmechanisme

Cabotegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en zo de overdracht te blokkeren van de retrovirale DNA-streng bij integratie in het DNA (desoxyribonucleïnezuur). Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek

Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit tegen laboratoriumstrengen wildtype-hiv-1 met gemiddelde concentratie cabotegravir die nodig is om de virusreproductie te verlagen met 50 procent (EC_{50})-waarden van 0,22 nM in mononucleaire cellen uit perifeer bloed (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC's), 0,74 nM in 293T-cellen en 0,57 nM in MT-4-cellen. Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit in celkweeken in een panel van 24 klinische hiv-1-isolaten (drie in elke groep M-clades A, B, C, D, E, F en G en 3 in groep O) met EC_{50} -waarden die variëren van 0,02 nM tot 1,06 nM voor hiv-1. De EC_{50} -waarden van cabotegravir tegen drie klinische hiv-2-isolaten varieerden van 0,10 nM tot 0,14 nM. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met hiv-2.

Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale geneesmiddelen

Geen geneesmiddelen met een inherente anti-hiv-activiteit waren antagonistisch voor de antiretrovirale activiteit van cabotegravir (er werden beoordelingen *in vitro* uitgevoerd in combinatie met rilpivirine, lamivudine, tenofovir en emtricitabine).

In vitro resistentie

Isolatie uit wildtype-hiv-1 en activiteit tegen resistente strengen: virussen met een > 10-voudige toename in de EC_{50} van cabotegravir werden niet gezien tijdens de 112-daagse passage van streng IIIB. De volgende integrasemutaties verschenen na het passeren van wildtype-hiv-1 (met T124A-polymorfisme) bij aanwezigheid van cabotegravir: Q146L ('fold-change' [FC]-bereik 1,3-4,6), S153Y (FC-bereik 3,6-8,4) en I162M (FC = 2,8). Zoals hierboven opgemerkt bestaat de detectie van T124A uit de selectie van een vooraf bestaande minderheidsvariant die geen differentiële gevoeligheid

heeft voor cabotegravir. Er werden geen aminozuursubstituties geselecteerd in de integraseregio bij het passeren van wildtype-hiv-1 NL-432 bij aanwezigheid van 6,4 nM cabotegravir tot en met dag 56.

Onder de meervoudige mutanten werd de hoogste FC gezien bij mutanten met Q148K of Q148R. E138K/Q148H leidde tot een 0,92-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir, maar E138K/Q148R leidde tot een 12-voudige vermindering in gevoeligheid en E138K/Q148K leidde tot een 81-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. G140C/Q148R en G140S/Q148R leidden respectievelijk tot een 22- en 12-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. Hoewel N155H de gevoeligheid voor cabotegravir niet veranderde, leidde N155H/Q148R tot een 61-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. Andere meervoudige mutanten die leidden tot een FC tussen 5 en 10, zijn: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) en E92Q/N155H (FC=5,3).

In-vivo-resistentie

Het aantal proefpersonen dat voldeed aan de criteria met betrekking tot bevestigd virologisch falen (*Confirmed Virologic Failure*, CVF) was laag in de gepoolde FLAIR- en ATLAS-onderzoeken. In de gepoolde analyse waren er 7 CVF's voor cabotegravir plus rilpivirine (7/591, 1,2%) en 7 CVF's voor huidige antiretrovirale behandeling (7/591, 1,2%). De drie CVF's in de groep met cabotegravir plus rilpivirine in FLAIR met resistentiegegevens hadden subtype A1. Daarnaast hadden 2 van de 3 CVF's een tijdens de behandeling optredende substitutie die gepaard ging met resistentie tegen de integraseremmer Q148R, terwijl bij een van de drie sprake was van G140R met een verminderde fenotypische gevoeligheid voor cabotegravir. Alle drie CVF's droegen één met rilpivirineresistentie gepaard gaande substitutie: K101E, E138E/A/K/T of E138K en twee van de drie vertoonden verminderde fenotypische gevoeligheid voor rilpivirine. De 3 CVF's in ATLAS hadden subtype A, A1 en AG. Een van de drie CVF's droeg de met INI-resistentie gepaard gaande substitutie N155H bij falen met een verminderde fenotypische gevoeligheid voor cabotegravir. Alle drie CVF's droegen bij falen één met rilpivirineresistentie gepaard gaande substitutie: E138A, E138E/K of E138K en vertoonden verminderde fenotypische gevoeligheid voor rilpivirine. Bij twee van deze drie CVF's werden de met rilpivirineresistentie gepaard gaande substituties die zijn gezien bij falen ook gezien op baseline voor hiv-1-DNA in PBMC. De zevende CVF (FLAIR) heeft nooit een injectie gekregen.

De substituties die gepaard gaan met resistentie tegen een langwerkende injectie cabotegravir en die werden gezien in de gepoolde ATLAS- en FLAIR-onderzoeken waren G140R (n=1), Q148R (n=2) en N155H (n=1).

In het ATLAS-2M-onderzoek voldeden 10 proefpersonen tot en met week 48 aan de CVF-criteria: 8 proefpersonen (1,5%) in de Q8W-groep en 2 proefpersonen (0,4%) in de Q4W-groep. Acht proefpersonen voldeden in of voor week 24 aan CVF-criteria.

Op baseline hadden in de Q8W-groep 5 proefpersonen met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutaties van Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A of E138E/A en droeg 1 proefpersoon een cabotegravirresistentiemutatie, G140G/R (naast de hierboven genoemde met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutatie Y188Y/F/H/L). Op het tijdstip van vermoedelijk virologisch falen (*suspected virologic failure*, SVF) hadden in de Q8W-groep 6 proefpersonen met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutaties waarbij 2 proefpersonen daarnaast K101E hadden en 1 proefpersoon daarnaast E138E/K had vanaf baseline tot het SVF-tijdstip. De FC van rilpivirine lag bij 7 proefpersonen boven de klinische cut-off en varieerde van 2,4 tot 15. Vijf van de 6 proefpersonen met een met rilpivirineresistentie gepaard gaande substitutie hadden ook met integrase *strand transfer*-remmer (INSTI)-resistentie gepaard gaande substituties, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI-substitutie, L74I, werd gezien bij 4/7 proefpersonen. De integrasegenotype- en -fenotypetest faalde voor één proefpersoon en het cabotegravirfenotype was niet beschikbaar voor een andere. FC's voor de Q8W-proefpersonen varieerden van 0,6 tot 9,1 voor cabotegravir, 0,8 tot 2,2 voor dolutegravir en 0,8 tot 1,7 voor bictegravir.

In de Q4W-groep hadden beide proefpersonen op baseline geen met rilpivirine- of INSTI-resistentie gepaard gaande substituties. Eén proefpersoon had de NNRTI-substitutie, G190Q, in combinatie met

het NNRTI-polymorfisme, V189I. Op het SVF-tijdstip had één proefpersoon tijdens de behandeling met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutaties, K101E + M230L en behield de ander de NNRTI-substituties G190Q + V189I met daarbij V179V/I. Beide proefpersonen toonden een verminderde fenotypische gevoeligheid voor rilpivirine. Beide proefpersonen hadden ook met INSTI-resistentie gepaard gaande mutaties, ofwel Q148R + E138E/K, ofwel N155N/H, bij SVF en 1 proefpersoon had een verminderde gevoeligheid voor cabotegravir. Geen van beide proefpersonen had de INSTI-substitutie L74I. FC's voor de Q4W-proefpersonen waren 1,8 en 4,6 voor cabotegravir, 1,0 en 1,4 voor dolutegravir en 1,1 en 1,5 voor bictegravir.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Vocabria plus rilpivirine is beoordeeld tijdens twee gerandomiseerde, multicentrisch, open-label, non-inferioriteits- fase III-onderzoeken met werkzame controlebehandeling en parallele groepen, FLAIR (onderzoek 201584) en ATLAS (onderzoek 201585). De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle proefpersonen hun bezoek in week 48 hadden afgerond of het onderzoek voortijdig hadden beëindigd.

Patiënten met virologische suppressie (op eerdere op dolutegravir gebaseerde behandeling gedurende 20 weken)

In FLAIR ontvingen 629 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen die naïef waren voor antiretrovirale behandeling (ART) gedurende 20 weken een behandeling met een INSTI (dolutegravir/abacavir/lamivudine of dolutegravir plus 2 andere nucleoside reverse-transcriptaseremmers als de proefpersonen HLA-B*5701-positief waren). Proefpersonen met virologische suppressie (hiv-1-RNA < 50 kopieën per ml, n=566) werden vervolgens gerandomiseerd (1:1) om behandeld te worden met Vocabria plus rilpivirine of om de huidige antiretrovirale behandeling (CAR) te blijven gebruiken. Proefpersonen die gerandomiseerd waren om de behandeling met Vocabria plus rilpivirine te krijgen startten de behandeling met de orale 'lead-in'-dosis met dagelijks één tablet Vocabria van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg gedurende ten minste 4 weken gevolgd door een maandelijkse behandeling met Vocabria als injectie (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) plus rilpivirine als injectie (maand 1: injectie van 900 mg, vanaf maand 2: injectie van 600 mg) gedurende nog eens 44 weken. Het onderzoek werd uitgebreid naar 96 weken.

Patiënten met virologische suppressie (stabiel op eerdere ARV-behandeling gedurende ten minste 6 maanden)

In ATLAS werden 616 met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren proefpersonen (hiv-1-RNA < 50 kopieën per ml) met virologische suppressie (gedurende ten minste 6 maanden) gerandomiseerd (1:1) en kregen de behandeling met Vocabria plus rilpivirine of bleven de CAR-behandeling gebruiken. Proefpersonen die gerandomiseerd waren om de behandeling met Vocabria plus rilpivirine te krijgen startten de behandeling met de orale 'lead-in'-dosis met dagelijks één tablet Vocabria van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg gedurende ten minste 4 weken gevolgd door behandeling met Vocabria als injectie (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) plus rilpivirine als injectie (maand 1: injectie van 900 mg, vanaf maand 2: injectie van 600 mg) elke maand gedurende nog eens 44 weken. In ATLAS kregen respectievelijk 50%, 17% en 33% van de proefpersonen een NNRTI, PI of INI als derde geneesmiddelklasse op baseline voorafgaand aan randomisatie en dit was vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

Gepoolde gegevens

Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen in de gepoolde analyse voor de groep met Vocabria plus rilpivirine 38 jaar, was 27% vrouw, was 27% niet blank, was 1% ≥ 65 jaar en had 7% een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm³; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

Het primaire eindpunt van beide onderzoeken was het percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml in week 48 (snapshot-algoritme voor de ITT-E-populatie).

In een gepoolde analyse van de twee registratieonderzoeken was Vocabria plus rilpivirine non-inferieur aan CAR voor het deel van de proefpersonen met een hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml (respectievelijk 1,9% en 1,7%) in week 48. Het aangepaste behandelverschil tussen Vocabria plus rilpivirine en CAR (0,2; 95%-BI: -1,4, 1,7) voor de gepoolde analyse voldeed aan het non-inferioriteitscriterium (bovengrens van het 95%-BI onder 4%).

Het primaire eindpunt en andere uitkomsten in week 48, waaronder uitkomsten per belangrijkste baselinefactoren, voor FLAIR en ATLAS, staan in de tabellen 4 en 5.

Tabel 4 Virologische uitkomsten van de gerandomiseerde behandeling in FLAIR en ATLAS na 48 weken (snapshot-analyse)

	FLAIR		ATLAS		Gepoolde gegevens	
	Vocabria + RPV N=283	CAR N=283	Vocabria + RPV N=308	CAR N=308	Vocabria + RPV N=591	CAR N=591
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandelverschil % (95%-BI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandelverschil % (95%-BI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Redenen						
Gestopt met het onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerking of overlijden (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Gestopt met het onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven (%)	0	0	0	0	0	0

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.

† Omvat proefpersonen die zijn gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid, gestopt maar geen suppressie.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep, BI = betrouwbaarheidsinterval, CAR = huidige antivirale behandeling.

Tabel 5 Percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml in week 48 voor belangrijkste baselinefactoren (snapshot-uitkomsten).

Baselinefactoren		Gepoolde gegevens uit FLAIR en ATLAS	
		Vocabria + RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ op baseline (cellen/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 tot < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geslacht	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Vrouw	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Ras	Blank	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)

	Aziatisch/Overig	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Leeftijd (jaar)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antivirale baselinetherapie bij randomisatie	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI's	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = *body mass index*

PI = proteaseremmer

INI = integraseremmer

NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

In zowel het FLAIR- als het ATLAS-onderzoek waren de behandelverschillen tussen baselinekenmerken (CD4+-telling, geslacht, ras, BMI, leeftijd, derde geneesmiddelklasse op baseline) vergelijkbaar.

In het FLAIR-onderzoek bleven de resultaten na 96 weken consistent met de resultaten na 48 weken. Het deel van de proefpersonen met een hiv-1-RNA in plasma ≥ 50 kopieën/ml was respectievelijk 3,2% en 3,2% voor Vocabria plus rilpivirine (n=283) en CAR (n=283) (aangepast behandelverschil tussen Vocabria plus rilpivirine en CAR [0,0; 95%-BI: -2,9, 2,9]). Het deel van de proefpersonen met een hiv-1-RNA in plasma < 50 kopieën/ml was respectievelijk 87% en 89% voor Vocabria plus rilpivirine en CAR (aangepast behandelverschil tussen Vocabria plus rilpivirine en CAR [-2,8; 95%-BI: -8,2, 2,5]).

Toediening om de 2 maanden

Patiënten met virologische suppressie (stabiel op eerdere ARV-behandeling gedurende ten minste 6 maanden)

De werkzaamheid en veiligheid van de Vocabria-injectie elke 2 maanden is beoordeeld in één gerandomiseerd, multicentrisch, open-label, fase III-, non-inferioriteitsonderzoek met parallele groepen, ATLAS-2M (207966). De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle proefpersonen hun bezoek in week 48 hadden afgerond of het onderzoek voortijdig hadden beëindigd.

In ATLAS-2M werden 1045 met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren proefpersonen met virologische suppressie gerandomiseerd (1:1) en kregen zij een behandeling met injecties met Vocabria plus rilpivirine toegediend ofwel om de 2 maanden, ofwel maandelijks. Proefpersonen die in eerste instantie niet behandeld werden met cabotegravir/rilpivirine kregen gedurende ten minste 4 weken een orale 'lead-in'-behandeling die bestond uit dagelijks één tablet cabotegravir van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg. Proefpersonen die gerandomiseerd waren voor het krijgen van maandelijks Vocabria-injecties (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) en injecties rilpivirine (maand 1: injectie van 900 mg, vanaf maand 2: injectie van 600 mg), werden gedurende nog eens 44 weken behandeld. Proefpersonen die gerandomiseerd waren voor het krijgen van Vocabria-injecties om de 2 maanden (injectie van 600 mg in maand 1, 2, 4 en elke 2 maanden daarna) en injecties rilpivirine (injectie van 900 mg in maand 1, 2, 4 en elke 2 maanden daarna), werden gedurende nog eens 44 weken behandeld. Voorafgaand aan randomisatie kreeg respectievelijk 63%, 13% en 24% van de proefpersonen Vocabria plus rilpivirine gedurende 0 weken, 1 tot 24 weken en > 24 weken.

Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen 42 jaar, was 27% vrouw, was 27% niet blank, was 4% ≥ 65 jaar en had 6% een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm³; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

Het primaire eindpunt van ATLAS-2M was het percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml in week 48 (snapshot-algoritme voor de ITT-E-populatie).

In ATLAS-2M was om de 2 maanden toegediend Vocabria en rilpivirine non-inferieur aan elke maand toegediend Vocabria en rilpivirine voor het deel van de proefpersonen met een hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml (respectievelijk 1,7% en 1,0%) in week 48. Het aangepaste behandelverschil tussen om de 2 maanden en elke maand toegediend Vocabria en rilpivirine (0,8; 95%-BI: -0,6, 2,2) voldeed aan het non-inferioriteitscriterium (bovengrens van het 95%-BI onder 4%).

Tabel 6 Virologische uitkomsten van de gerandomiseerde behandeling in ATLAS-2M in week 48 (snapshot-analyse)

	Toediening om de 2 maanden (Q8W)	Maandelijkse toediening (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml [†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandelverschil % (95%-BI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandelverschil % (95%-BI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	21 (4,0)	29 (5,5)
Redenen:		
Gestopt met het onderzoek vanwege bijwerking of overlijden (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Gestopt met onderzoek vanwege andere redenen ^a (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven (%)	0	0

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.

[†] Omvat proefpersonen die zijn gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid, gestopt maar geen suppressie.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep, BI = betrouwbaarheidsinterval, CAR = huidige antivirale behandeling.

Tabel 7 Percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml in week 48 voor belangrijkste baselinefactoren (snapshot-uitkomsten).

Baselinefactoren		Aantal hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml/totaal beoordeeld (%)	
		Toediening om de 2 maanden (Q8W)	Maandelijkse toediening (Q4W)
CD4+-celtelling op baseline (cellen/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 tot < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geslacht	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Vrouw	5/137 (3,5)	0/143
Ras	Blank	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)

	Niet blank	4/152 (2,6)	0/130
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	4/101 (4,0)	0/90
	Niet zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Leeftijd (jaar)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 tot < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Eerdere blootstelling aan CAB/RPV	Geen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 weken	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 weken	1/126 (0,8)	0/128

BMI = *body mass index*

In het ATLAS-2M-onderzoek waren de behandelverschillen met betrekking tot het primaire eindpunt voor de baselinekenmerken (CD4+-lymfocytentelling, geslacht, ras, BMI, leeftijd en eerdere blootstelling aan cabotegravir/rilpivirine) niet klinisch betekenisvol.

Post-hocanalyse

Multivariabele analyses van gepoolde fase 3-onderzoeken (ATLAS, FLAIR en ATLAS-2M), waaronder gegevens van 1039 met hiv geïnfecteerde volwassenen zonder eerdere blootstelling aan Vocabria plus rilpivirine bestudeerden de invloed van virale baselinekenmerken en baselinekenmerken van deelnemers, toedieningsschema en geneesmiddelconcentraties in plasma na baseline op bevestigd virologisch falen (CVF) aan de hand van regressiemodellering met een variabele selectieprocedure. Tot en met week 48 hadden 13/1039 (1,25%) van de deelnemers CVF terwijl ze cabotegravir en rilpivirine kregen.

Er gingen vier covariabelen significant gepaard ($p < 0,05$ voor elke aangepaste oddsratio) met een verhoogd risico op CVF: rilpivirineresistentiemutaties op baseline vastgesteld aan de hand van een provirale DNA-genotypetest, hiv-1-subtype A6/A1 (geassocieerd met integrase-L74I-polymorfisme), dalconcentratie rilpivirine 4 weken na de eerste injectiedosis, *body mass index* van ten minste 30 kg/m² (geassocieerd met de farmacokinetiek van cabotegravir). Andere variabelen, waaronder toediening Q4W of Q8W, vrouwelijk geslacht of andere virale subtypes (niet A6/A1), werden niet significant in verband gebracht met CVF. Geen van de baselinefactoren, wanneer die in isolatie aanwezig waren, was voorspellend voor virologisch falen. Een combinatie van ten minste 2 van de volgende baselinefactoren werd echter in verband gebracht met een verhoogd risico op CVF: rilpivirineresistentiemutaties, hiv-1-subtype A6/A1 of BMI ≥ 30 kg/m² (zie tabel 8)

Tabel 8 **Uitkomsten in week 48 per aanwezigheid van belangrijkste baselinefactoren voor rilpivirineresistentiemutaties, subtype A6/A1¹ en BMI ≥ 30 kg/m²**

Baselinefactoren (aantal)	Virologische successen (%) ²	Bevestigd virologisch falen (%) ³
---------------------------	-----------------------------------------	----------------------------------------------

0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
TOTAAL (95%-betrouwbaarheidsinterval)	980/1039 (94,3) (92,74%, 95,65%)	13/1039 (1,25) (0,67%, 2,13%)

¹ hiv-1-subtype A1 of A6, classificatie op grond van 'Los Alamos National Library'-panel uit de 'HIV Sequence'-database (juni 2020)

² Op grond van het snapshot-algoritme van de FDA van RNA < 50 kopieën/ml.

³ Gedefinieerd als twee opeenvolgende metingen van hiv-RNA > 200 kopieën/ml.

⁴ Positieve voorspellende waarde (*Positive Predictive Value*, PPV) < 1%; Negatieve voorspellende waarde (*Negative Predictive Value*, NPV) 98%; gevoeligheid 8%; specificiteit 74%

⁵ PPV 26%; NPV 99,6%; gevoeligheid 69%; specificiteit 97,5%

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vocabria-tabletten in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij de behandeling van een hiv-1-infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van cabotegravir is vergelijkbaar tussen gezonde en met hiv geïnfecteerde proefpersonen. De farmacokinetische variabiliteit van cabotegravir is matig. In fase I-onderzoeken bij gezonde proefpersonen varieerde de CVb% (*coefficient of variation*) tussen proefpersonen voor AUC, C_{max} en C_{tau} van 26 tot 34% in onderzoeken met gezonde proefpersonen en van 28 tot 56% in onderzoeken met proefpersonen met een hiv-1-infectie. De variabiliteit binnen proefpersonen (CVw%) is lager dan de variabiliteit tussen proefpersonen.

Tabel 9 Farmacokinetische parameters na oraal cabotegravir eenmaal daags

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5 ^e , 95 ^e percentiel) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μ•u/ml)	C _{max} (μ/ml)	C _{tau} (μ/ml)
Orale 'lead-in' ^c	30 mg eenmaal daags	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

^a Farmacokinetische parameterwaarden op grond van gepoolde individuele post-hoc-schattingen uit FLAIR en ATLAS van het farmacokinetische populatiemodel voor cabotegravir (n = 581)

^b tau is toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening; 1 maand voor intramusculaire (IM) injecties van injecteerbare suspensie met verlengde afgifte.

^c Farmacokinetische parameters van orale 'lead-in' vertegenwoordigen steady-state.

Absorptie

Cabotegravir wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, met een mediane T_{max} van 3 uur na de dosis voor de formulering als tablet. Met eenmaal daagse toediening wordt de farmacokinetische steady-state binnen 7 dagen bereikt.

Cabotegravir kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. Voedsel vergrootte de mate van absorptie van cabotegravir. De biologische beschikbaarheid van cabotegravir is onafhankelijk van de inhoud van de maaltijd: vetrijke maaltijden verhoogden de AUC_(0-∞) van cabotegravir met 14% en verhoogden de C_{max} met 14% in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Deze verhogingen zijn niet klinisch significant.

De absolute biologische beschikbaarheid van cabotegravir is niet vastgesteld.

Distributie

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens bindt cabotegravir zich in hoge mate (> 99%) aan humane plasma-eiwitten. Na toediening van orale tabletten was het gemiddelde schijnbare orale distributievolume (V_z/F) in plasma 12,3 l. Bij mensen was de geschatte V_c/F van cabotegravir in

plasma 5,27 l en was de Vp/F 2,43 l. Deze volumeschattingen wijzen, samen met de aanname van een hoge biologische beschikbaarheid op enige distributie van cabotegravir naar de extracellulaire ruimte.

Cabotegravir is aanwezig in het vrouwelijke en mannelijke voortplantingsstelsel. De mediane cervicaal en vaginaal weefsel:plasma-verhoudingen varieerden van 0,16 tot 0,28 en de mediane rectaal weefsel:plasma-verhoudingen waren $\leq 0,08$ 4, 8 en 12 weken na toediening van een enkelvoudige intramusculaire injectie van 400 mg.

Cabotegravir is aanwezig in de liquor cerebrospinalis (liquor). Bij met hiv geïnfecteerde proefpersonen die een behandeling kregen met een injectie cabotegravir plus een injectie rilpivirine was de concentratieverhouding van cabotegravir in liquor ten opzichte van plasma [mediaan (bereik)] (n=16) 0,003 (bereik: 0,002 tot 0,004) één week na een steady-state langwerkende injectie (Q4W of Q8W) met cabotegravir. Overeenkomend met therapeutische concentraties cabotegravir in liquor was de hiv-1-RNA in liquor (n=16) < 50 kopieën/ml bij 100% en < 2 kopieën/ml bij 15/16 (94%) van de proefpersonen. Op hetzelfde tijdstip was de hiv-1-RNA in plasma (n=18) < 50 kopieën/ml bij 100% en < 2 kopieën/ml bij 12/18 (66,7%) van de proefpersonen.

In vitro was cabotegravir geen substraat van organische aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3 of organische kationtransporteiwit (OCT1).

Biotransformatie

Cabotegravir wordt primair gemetaboliseerd door UGT1A1 met een minder belangrijke UGT1A9-component. Cabotegravir is de belangrijkste stof die in plasma circuleert en vertegenwoordigt $> 90\%$ van totale radiokoolstof in plasma. Na orale toediening bij mensen wordt cabotegravir primair geëlimineerd via metabolisme; de renale eliminatie van onveranderd cabotegravir is laag ($< 1\%$ van de dosis). Zevenenveertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden als onveranderd cabotegravir in de feces. Het is niet bekend of dit geheel of gedeeltelijk te wijten is aan niet-geabsorbeerd geneesmiddel of uitscheiding via de galwegen van het glucuronideconjugaat. Dit kan verder worden afgebroken voor de vorming van het moedermolecuul in het darmlumen. Cabotegravir werd waargenomen in duodenale galmonsters. De glucuronidemetaboliet was ook aanwezig in een aantal, maar niet alle, duodenale galmonsters. Zevenentwintig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als een glucuronidemetaboliet (75% van de urineradioactiviteit, 20% van de totale dosis).

Cabotegravir is geen klinisch relevante remmer van de volgende enzymen en transporteiwitten: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 en UGT2B17, P-gp, BCRP, galzoutexportpomp (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multigeneesmiddel- en toxine-extrusietransporteiwit (MATE) 1, MATE 2-K, multigeneesmiddelresistentie-eiwit (MRP) 2 of MRP4.

Eliminatie

Cabotegravir heeft een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 41 uur en een schijnbare klaring (CL/F) van 0,21 l per uur.

Polymorfismen

In een meta-analyse van onderzoeken naar gezonde en naar met hiv geïnfecteerde proefpersonen hadden proefpersonen met UGT1A1-genotypen die zorgen voor een slechte metabolisering van cabotegravir een 1,3- tot 1,5-voudige gemiddelde toename van de AUC, C_{\max} en C_{τ} van steady-state cabotegravir in vergelijking met proefpersonen met genotypen die gepaard gaan met normale metabolisering via UGT1A1. Deze verschillen worden niet gezien als klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor proefpersonen met UGT1A1-polymorfismen.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Geslacht

Farmacokinetische populatieanalyses toonden geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht.

Ras

Farmacokinetische populatieanalyses toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van ras.

Body Mass Index (BMI)

Farmacokinetische populatieanalyses toonden geen klinisch relevant effect aan van BMI op de blootstelling aan cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig op basis van BMI.

Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse van cabotegravir toonde geen klinisch relevant effect aan van leeftijd op de blootstelling aan cabotegravir. De farmacokinetische gegevens voor cabotegravir bij proefpersonen > 65 jaar zijn beperkt.

Verminderde nierfunctie

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 ml/min die niet gedialyseerd werden) en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie (die niet gedialyseerd worden). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd werden.

Verminderde leverfunctie

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score A of B). Het effect van een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score C) op de farmacokinetiek van cabotegravir is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoekCarcinogenese en mutagenese

Cabotegravir was niet mutageen of clastogeen bij *in-vitro*-tests in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren. Cabotegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten.

Onderzoeken naar reproductietoxicologie

Er werd geen effect op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij ratten die werden behandeld met cabotegravir in orale doses van maximaal 1000 mg/kg/dag (> 20 keer de blootstelling bij mensen in de maximale aanbevolen dosis).

In een onderzoek op het gebied van embryo-foetale ontwikkeling was er geen sprake van nadelige uitkomsten voor de ontwikkeling na orale toediening van cabotegravir aan zwangere konijnen tot een maternale toxische dosis van 2000 mg/kg/dag (0,66 keer de blootstelling bij mensen aan de maximale aanbevolen humane dosis [MRHD]) of aan zwangere ratten bij doses tot 1000 mg/kg/dag (> 30 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD). Bij ratten werden veranderingen gezien in de groei van de foetus (lager lichaamsgewicht) bij 1000 mg/kg/dag. Onderzoeken bij zwangere ratten toonden aan dat cabotegravir de placenta passeert en dat het kan worden aangetoond in foetaal weefsel.

Bij pre- en postnatale onderzoeken (PPN) bij ratten induceerde cabotegravir reproduceerbaar een vertraagde start van de bevalling en een toename van het aantal doodgeboorten en neonatale mortaliteit

bij 1000 mg/kg/dag (> 30 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD). Een lagere dosis van 5 mg/kg/dag (ongeveer 10 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD) werd cabotegravir niet in verband gebracht met vertraagde bevallingen of neonatale mortaliteit. Bij onderzoeken met konijnen en ratten was er geen effect op de overleving wanneer de foetussen via keizersnede ter wereld kwamen. Gezien de blootstellingsverhouding is het niet bekend wat de relevantie is voor mensen.

Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses cabotegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (26 weken) en apen (39 weken). Er werden geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gezien bij ratten of apen die cabotegravir oraal kregen in doses tot respectievelijk 1000 mg/kg/dag of 500 mg/kg/dag.

In een toxiciteitsonderzoek bij apen van 14 dagen en 28 dagen werden effecten op het maag-darmkanaal (verlies lichaamsgewicht, braken, losse/waterige feces en matige tot ernstige dehydratie) gezien. Deze effecten kwamen door de plaatselijke toediening van het geneesmiddel en niet door systemische toxiciteit.

In een onderzoek van 3 maanden met ratten, waarin cabotegravir werd toegediend via maandelijkse subcutane (SC) injecties (maximaal 100 mg/kg/dosis), maandelijkse intramusculaire injectie (maximaal 75 mg/kg/dosis) of wekelijkse SC injectie (100 mg/kg/dosis), werden geen bijwerkingen en geen nieuwe doelorgaantoxiciteiten opgemerkt (bij blootstellingen > 30 keer de blootstelling bij mensen aan de MRHD van de intramusculaire dosis van 400 mg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van wit HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) afgesloten met voor kinderen moeilijker te openen doppen van polypropyleen met een warmte-inductieverzegeling met een bekleding van polyethyleen. Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1481/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18/06/2021 (v3).

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.