

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Vocabria

400 mg

Vocabria 400 mg injektionsvätska, depotsuspension

600 mg

Vocabria 600 mg injektionsvätska, depotsuspension

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

400 mg

En injektionsflaska innehåller 400 mg kabotegravir i 2 ml.

600 mg

En injektionsflaska innehåller 600 mg kabotegravir i 3 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, depotsuspension.

Vit till ljusrosa suspension.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vocabria för injektion är i kombination med rilpivirin för injektion avsett för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) hos vuxna som är virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) på en stabil antiretroviral regim utan aktuella eller tidigare tecken på virusresistens mot, och ingen tidigare virologisk svikt med, läkemedel i klasserna NNRTI och INI (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Vocabria ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Injektionerna ska administreras av sjukvårdspersonal.

Vocabria för injektion är avsett för behandling av hiv-1 i kombination med rilpivirin för injektion. Även produktresumén för rilpivirin för injektion ska därför användas för rekommenderad dosering.

Innan behandling med Vocabria för injektion påbörjas ska sjukvårdspersonal noga ha valt ut patienter som samtycker till det erforderliga injektionsschemat samt informerat patienterna om vikten av att komma till schemalagda injektionsbesök för att

minska risken för förnyad virusreplikation (viral rebound-effekt) och potentiell utveckling av resistens på grund av missade doser.

Efter utsättning av Vocabria och rilpivirin för injektion är det mycket viktigt att sätta in en alternativ, helt suppresserande antiretroviral regim senast en månad efter den sista injektionen av Vocabria vid månatlig dosering och senast två månader efter den sista injektionen av Vocabria vid dosering varannan månad (se avsnitt 4.4).

Läkaren och patienten kan besluta att använda kabotegravirtabletter som en oral inledande behandling innan injektions-behandlingen med Vocabria påbörjas för att bedöma tolerabiliteten för kabotegravir (se tabell 1), eller så kan det beslutas att direkt påbörja Vocabriainjektioner (se tabell 2 för månatlig dosering och tabell 3 för dosering varannan månad).

Dosering

Vuxna

Oral inledning

Vid användning som oral inledning ska oralt kabotegravir i kombination med oralt rilpivirin tas i cirka en månad (minst 28 dagar) för bedömning av kabotegravirs och rilpivirins tolerabilitet (se avsnitt 4.4). En 30 mg kabotegravirtablett ska tas med en 25 mg rilpivirintablett en gång dagligen. Vid administrering med rilpivirin ska kabotegravirtabletter tas tillsammans med måltid (se produktresumén för kabotegravirtabletter).

Tabell 1 Doseringsschema för oral inledning hos vuxna

	ORAL INLEDNING
Läkemedel	Under en månad (minst 28 dagar), följt av den initiala injektionen^a
Kabotegravir	30 mg en gång dagligen
Rilpivirin	25 mg en gång dagligen

^a se tabell 2 för månatlig dosering och tabell 3 för dosering varannan månad.

Månatlig dosering

Initial injektion (600 mg motsvarande 3 ml)

På den sista dagen för den aktuella antiretrovirala behandlingen eller den inledande orala behandlingen är rekommenderad initial dos av Vocabria för injektion till vuxna en intramuskulär injektion à 600 mg. Vocabria- och rilpivirininjektionerna ska administreras på separata gluteala injektionsställen vid samma besök.

Fortsatta injektioner (400 mg motsvarande 2 ml)

Efter den initiala injektionen är dosen för fortsatt behandling med Vocabria till vuxna en intramuskulär injektion à 400 mg per månad. Vocabria- och rilpivirininjektionerna ska administreras på separata gluteala injektionsställen vid samma besök. Injektionerna kan ges upp till 7 dagar före eller efter schemalagt datum för de månadsvisa injektioner à 400 mg.

Tabell 2 Rekommenderat schema för månatlig intramuskulär dosering hos vuxna

	INITIAL INJEKTION	
--	--------------------------	--

			FORTSATTA I INJEKTIONER
Läkemedel		Initiera injektioner på den sista dagen för aktuell ART-behandling eller oral inledning (om sådan används)	En månad efter initial injektion och därefter månatligen
Vocabria		600 mg	400 mg
Rilpivirin		900 mg	600 mg

Dosering varannan månad

Initiala injektioner – med en månads mellanrum (600 mg)

På den sista dagen för den aktuella antiretrovirala behandlingen eller den inledande orala behandlingen är rekommenderad initial dos av Vocabria för injektion till vuxna en intramuskulär injektion à 600 mg.

En månad senare ska en andra dos av Vocabria 600 mg ges som intramuskulär injektion. Den andra initiala injektionen à 600 mg kan ges upp till 7 dagar före eller efter det schemalagda doseringsdatumet.

Vocabria- och rilpivirininjektionerna ska administreras på separata gluteala injektionsställen vid samma besök.

Fortsatta injektioner – med två månaders mellanrum (600 mg)

Efter de initiala injektionerna är den rekommenderade dosen av Vocabria vid fortsatta injektioner till vuxna en intramuskulär injektion à 600 mg varannan månad. Vocabria- och rilpivirininjektionerna ska administreras på separata gluteala injektionsställen vid samma besök. Injektionerna kan ges upp till 7 dagar före eller efter schemalagt datum för injektioner à 600 mg (3 ml) varannan månad.

Tabell 3 Rekommenderat schema för intramuskulär dosering varannan månad hos vuxna

	INITIALA INJEKTIONER	FORTSATT INJEKTIONER
Läkemedel	Initiera injektioner på den sista dagen för aktuell ART-behandling eller oral inledning (om sådan används). En månad senare bör en andra inledande injektion administreras.	Två månader efter den senaste initiala injektionen och därefter varannan månad
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

Doseringsrekommendationer vid byte från månadsvisa injektioner till injektioner varannan månad

Patienter som byter från ett schema med injektioner varje månad till injektioner varannan månad ska få en intramuskulär

engångsinjektion à 600 mg kabotegravir en månad efter den sista injicerade fortsättningsdosen à 400 mg och därefter 600 mg varannan månad.

Doseringsrekommendationer vid byte från injektioner varannan månad till månadsvisa injektioner

Patienter som byter från ett schema med injektioner varannan månad till injektioner varje månad ska få en intramuskulär engångsinjektion à 400 mg kabotegravir två månader efter den sista injicerade fortsättningsdosen à 600 mg och därefter 400 mg en gång i månaden.

Missade doser

Patienter som missar ett schemalagt injektionsbesök ska genomgå ny klinisk bedömning för att säkerställa att det är lämpligt att återuppta behandlingen. Doseringssrekommendationer efter en missad injektion anges i tabell 4 och 5.

Missad månadsvis injektion

Om en patient planerar att missa ett schemalagt injektionsbesök med mer än 7 dagar kan oral behandling (en 30 mg kabotegravirtablett och en 25 mg rilpivirintablett en gång dagligen) användas som ersättning för upp till 2 månaders injektionsbesök i rad. Begränsade data finns tillgängliga om oral överbryggning med annan helt suppresserande antiretroviral behandling (ART) (främst INI-baserad), se avsnitt 5.1. Vid oral behandling som pågår längre än två månader rekommenderas en annan oral regimen.

Den första dosen av oral behandling ska tas en månad (+/- 7 dagar) efter de senast injicerade doserna av Vocabria och rilpivirin. Injicerad dosering ska återupptas på samma dag som den orala doseringen avslutas, så som rekommenderas i tabell 4.

Tabell 4 Rekommenderad dosering av Vocabria för injektion efter missade injektioner eller oral behandling för patienter på månadsvisa injektioner

Tid sedan senaste injektionen	Rekommendation
≤2 månader:	Fortsätt med schemat för månadsvisa injektioner à 400 mg snarast möjligt.
>2 månader:	Återuppta behandlingen med 600 mg-dosen och fortsätt sedan att följa schemat för månadsvisa injektioner à 400 mg.

Missad varannan månads-injektion

Om en patient planerar att missa ett schemalagt injektionsbesök med mer än 7 dagar kan oral behandling (en 30 mg kabotegravirtablett och en 25 mg rilpivirintablett en gång dagligen) användas som ersättning för ett injektionsbesök enligt schemat för injektioner varannan månad. Begränsade data finns tillgängliga om oral överbryggning med annan helt suppresserande ART (främst INI-baserad), se avsnitt 5.1. Vid oral behandling som pågår längre än två månader rekommenderas en annan oral regim.

Den första dosen av oral behandling ska tas två månader (+/- 7 dagar) efter de senast injicerade doserna av kabotegravir och rilpivirin. Injicerad dosering ska återupptas på samma dag som den orala doseringen avslutas, så som rekommenderas i tabell 5.

Tabell 5 Rekommenderad dosering av Vocabria för injektion efter missade injektioner eller oral behandling för patienter på injektioner varannan månad

Missat injektionsbesök	Tid sedan senaste injektionen	Rekommendation (alla injektioner är 3 ml)
Injektion nummer 2	≤2 månader	Återuppta behandlingen med injektion av 600 mg snarast möjligt och fortsätt sedan med schemat för injektioner varannan månad.
	>2 månader	Återuppta behandlingen med 600 mg-dosen följd av en andra initial injektion à 600 mg en månad senare. Följ sedan schemat för injektioner varannan månad.
Injektion nummer 3 eller senare	≤3 månader	Återuppta behandlingen med injektion av 600 mg snarast möjligt och fortsätt sedan med schemat för injektion varannan månad.

	>3 månader	Återuppta behandlingen med 600 mg-dosen följd av en andra initial injektion à 600 mg en månad senare. Följ sedan schemat för injektioner varannan månad.
--	----------------------	--

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter. Det finns begränsad mängd data om användning av kabotegravir hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion (CrCl <30 ml/min och ej på dialys [se avsnitt 5.2]). Kabotegravir har inte studerats hos patienter med terminal njursvikt och dialysbehandling. Eftersom kabotegravir binds till proteiner till mer än 99 %, förväntas inte dialys förändra exponeringen av kabotegravir. Vid administrering till patienter med dialysbehandling ska kabotegravir användas med försiktighet.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Kabotegravir har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C [se avsnitt 5.2]). Vid administrering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska kabotegravir användas med försiktighet.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Vocabria för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För intramuskulär användning. Försiktighet ska iakttas för att undvika oavsiktlig injektion i ett blodkärl.

Vocabria för injektion ska administreras av sjukvårdspersonal. Anvisningar om administrering finns i avsnittet "Bruksanvisning" i bipacksedeln. Följ dessa anvisningar noga vid beredning av injektionsvätskan, suspensionen, för att undvika läckage.

Vocabria för injektion ska alltid ges samtidigt med rilpivirin för injektion. Injektionernas ordningsföljd har ingen betydelse. Produktresumén för rilpivirin som injektion bör konsulteras för rekommenderad dosering.

Vid administrering av Vocabria-injektionen ska sjukvårdspersonal ta hänsyn till patientens kroppsmasseindex (BMI) för att säkerställa att nålen är tillräckligt lång för att nå in i glutealmuskeln.

Håll injektionsflaskan i ett stadigt grepp och skaka kraftigt i 10 sekunder. Vänd injektionsflaskan upp och ned och kontrollera att innehållet har resuspenderats. Suspensionen ska se homogen ut. Om den inte är homogen ska injektionsflaskan skakas igen. Förekomst av små luftbubblor är normalt.

Injektionen måste ges ventroglutealt (rekommenderas) eller dorsoglutealt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med rifampicin, rifapentin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin eller fenobarbital (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för resistens efter utsättning av behandlingen

För att minimera risken för utveckling av viral resistens är det mycket viktigt att en alternativ, fullt effektiv antiretroviral regim sätts in senast en månad efter den sista injektionen av Vocabria vid månadsvis dosering och senast två månader efter den sista injektionen av Vocabria vid dosering varannan månad.

Vid misstänkt virologisk svikt ska en alternativ regim sättas in snarast möjligt.

Långverkande egenskaper hos Vocabria för injektion

Restkoncentrationer av kabotegravir kan finnas kvar i patientens systemiska cirkulation under lång tid (upp till 12 månader eller längre). Vid utsättning av läkemedlet ska därför hänsyn tas till depotegenskaperna hos Vocabria-injektioner (se avsnitt 4.5, 4.6, 4.7 och 4.9).

Baslinjefaktorer associerade med virologisk svikt

Innan behandlingsstart bör det tas i beaktning att multivariabla analyser indikerar att en kombination av minst två av följande baslinjefaktorer kan vara associerade med en ökad risk för virologisk svikt: arkiverade mutationer för rilpivirinresistens, hiv -1- subtyp A6/A1 eller BMI ≥ 30 kg/m². Tillgänglig data indikerar att virologisk svikt förekommer mer frekvent när dessa patienter behandlas enligt varannan månads-doseringen i jämförelse med den månatliga doseringsregimen. Hos patienter med en ofullständig eller osäker behandlingshistorik, där resistensanalys före behandling inte genomförts, bör försiktighet iakttas vid antingen BMI ≥ 30 kg/m² eller hiv-1-subtyp A6/A1 (se avsnitt 5.1).

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats i samband med integrashämmare, inklusive kabotegravir. Dessa reaktioner har karakteriserats av hudutslag, konstitutionella fynd och ibland organdysfunktion, inklusive leverskada. Vocabria och andra misstänka läkemedel bör omedelbart sättas ut vid utveckling av tecken eller symtom på överkänslighet (inklusive men inte begränsat till svåra hudutslag, eller hudutslag åtföljda av feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, ansiktsödem, hepatit, eosinofili eller angioödem). Klinisk status, inklusive aminotransferaser, ska kontrolleras och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.2, "Långverkande egenskaper hos Vocabria för injektion", avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1).

Levertoxicitet

Levertoxicitet har rapporterats hos ett begränsat antal patienter med eller utan känd befintlig leversjukdom som fått Vocabria (se avsnitt 4.8). Administrering av oral inledande kabotegravirbehandling användes i kliniska studier som hjälp att identifiera patienter som kan löpa risk att drabbas av levertoxicitet. Kontroll av levervärden rekommenderas och behandlingen med Vocabria ska sättas ut vid misstänkt levertoxicitet (se "Långverkande egenskaper hos Vocabria för injektion").

Samtidigt infektion med HBV/HCV

Patienter med samtidig hepatit B-infektion uteslöts från studier med Vocabria. Insättning av Vocabria hos patienter med samtidig hepatit B-infektion rekommenderas inte. Läkare ska ta del av gällande behandlingsriktlinjer för hantering av hiv-infektion hos patienter med samtidig hepatit B-infektion.

Det finns begränsad mängd data om patienter med samtidig hepatit C-infektion. Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit C-infektion

Interaktioner med andra läkemedel

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Vocabria för injektion tillsammans med läkemedel som kan minska dess exponering (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Vocabria och rifabutin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Immunreaktiveringssyndrom

När behandling med antiretroviral kombinationsterapi (CART) sätts in hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Sådana reaktioner har vanligen observerats under de första veckorna/månaderna efter behandlingsstart med CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alla inflammatoriska symtom ska utredas och behandling sättas in vid behov. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock varierar den rapporterade tiden till debut och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att Vocabria och annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sådana hiv-associerade sjukdomar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vocabria för injektion är i kombination med rilpivirin för injektion avsett för behandling av hiv-1. Även produktresumén för rilpivirin

för injektion ska konsulteras för uppgifter om associerade interaktioner.

Andra läkemedels effekter på kabotegravirs farmakokinetik

Kabotegravir metaboliseras främst via uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 och i mindre utsträckning via UGT1A9. Läkemedel som är starka inducerare av UGT1A1 eller UGT1A9 förväntas sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir med försämrad effekt som följd (se avsnitt 4.3 och tabell 6 nedan). Hos långsamma UGT1A1-metaboliserare, motsvarande maximal klinisk hämning av UGT1A1, ökade genomsnittsvärdet för AUC, $C_{\max}$ och C_{τ} för oralt kabotegravir upp till 1,5 gånger. Effekten av en UGT1A1-hämmare kan vara något mer uttalad, men med tanke på säkerhetsmarginalerna för kabotegravir förväntas inte denna ökning vara kliniskt relevant. Ingen dosjustering av Vocabria rekommenderas därför i närvaro av UGT1A1-hämmare (t.ex. atazanavir, erlotinib och sorafenib).

Kabotegravir är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP) men på grund av dess höga permeabilitet förväntas ingen förändring i absorptionen vid samtidig administrering med antingen P-gp- eller BCRP-hämmare.

Kabotegravirs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

In vivo hade kabotegravir ingen effekt på midazolam, ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A4. Kabotegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*.

In vitro hämmade kabotegravir organisk anjontransportör (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81\ \mu M$) och OAT3 ($IC_{50}=0,41\ \mu M$). Försiktighet rekommenderas därför vid samtidigt dosering av läkemedel som är substrat för OAT1/3 och har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. metotrexat).

Vocabria- och rilpivirininjektioner är avsedda att användas som en komplett regim för behandling av hiv-1-infektion och ska inte administreras med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv. Följande information om läkemedelsinteraktioner med andra antiretrovirala läkemedel lämnas för den händelse att behandling med Vocabria- och rilpivirininjektioner sätts ut och att det är nödvändigt att sätta in en alternativ antiviral behandling (se avsnitt 4.4). Baserat på profilen för läkemedelsinteraktioner *in vitro* och kliniskt förväntas inte kabotegravir påverka koncentrationerna av andra antiretrovirala läkemedel, däribland proteashämmare, nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NRTI), icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NNRTI), integrashämmare, fusionshämmare eller ibalizumab.

Inga interaktionsstudier har utförts med kabotegravir för injektion. De data om läkemedelsinteraktioner som anges i tabell 6 har erhållits från studier med oralt kabotegravir (höjning visas med "↑", sänkning med "↓", ingen förändring med "↔", arean under kurvan (koncentration vs. tid) med "AUC", maximal observerad koncentration med " C_{max} ", koncentration i slutet av doseringsintervall med " $C\tau$ ").

Tabell 6 Läkemedelsinteraktioner

	Interaktion	
--	-------------	--

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<i>Antivirala hiv-1-läkemedel</i>		
Icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NNRTI) Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Etravirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Vocabria är nödvändig när injektionsbehandling påbörjas efter användning av etravirin.
Icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NNRTI) Ralpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Ralpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Ralpivirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Vocabria för injektion krävs vid administrering samtidigt med ralpivirin.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabola inducerare kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning

		är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin sänkte signifikant plasmakoncentrationen av kabotegravir, vilket sannolikt resulterar i förlust av terapeutisk effekt. Doseringsrekommendationer för samtidig administrering av Vocabria med rifampicin har inte fastställts och samtidig administrering av Vocabria med rifampicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin		Rifabutin kan sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir.

	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 8 %	Samtidig användning ska undvikas.
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir påverkade inte signifikant plasmakoncentrationerna av etinylestradiol och levonorgestrel i kliniskt relevant omfattning. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs vid samtidig administrering med Vocabria.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av kabotegravir i gravida kvinnor. Effekten av Vocabria vid graviditet är okänd.

Kabotegravir var inte teratogent i studier på råtta och kanin men exponeringar högre än den terapeutiska dosen visade reproduktionstoxicitet hos djur (se avsnitt 5.3). Vilken betydelse detta fynd har för graviditet är okänd.

Vocabria för injektion rekommenderas under graviditet endast då den förväntade nyttan motiverar den eventuella risken för fostret.

Kabotegravir har påvisats i den systemiska cirkulationen i upp till 12 månader eller längre efter en injektion (se avsnitt 4.4.).

Amning

Baserat på djurdata förväntas att kabotegravir utsöndras i bröstmjolk även om detta inte har bekräftats hos människa. Kabotegravir kan förekomma i bröstmjolk upp till 12 månader eller längre efter den sista kabotegravirinjektionen.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av kabotegravir på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier tyder inte på att kabotegravir har någon effekt på fertiliteten hos hanar eller honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att yrsel, trötthet och somnolens har rapporterats vid behandling med Vocabria för injektion. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Vocabria ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna i studier med månadsvis dosering var reaktioner vid injektionsstället (upp till 84 %), huvudvärk (upp till 12 %) och feber⁴ (10 %).

De oftast rapporterade biverkningarna i ATLAS-2M med dosering varannan månad var reaktioner vid injektionsstället (76 %), huvudvärk (7 %) och feber⁴ (7 %).

Tabell över biverkningar

De biverkningar som identifierats för kabotegravir och rilpivirin anges i tabell 7 per organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 7 Tabell över biverkningar¹

Organsystem (SOC) enligt MedDRA	Frekvenskategori	Biverkningar för regimen Vocabria + rilpivirin
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet*
Psykiska störningar	Vanliga	Depression Ångest Onormala drömmar Insomni
	Mindre vanliga	Självmondsförsök; självmondstankar

		(särskilt hos patienter med underliggande anamnes av psykisk sjukdom)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Somnolens Vasovagala reaktioner (som reaktion på injektioner)
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Kräkningar Buksmärtor ² Flatulens Diarré
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag ³
	Mindre vanliga	Nässelutslag* Angioödem*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (smärta, obehag, knöl, förhårdnad) Feber ⁴
	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (svullnad, erytem, klå

		da, blåmärke, värmeökning, hematom) Trötthet Asteni Allmän sjukdomskänsla
	Mindre vanliga	Reaktion vid injektionsstället (cellu lit, abscess, anestesi, blödning, missfärgning)
Undersökningar	Vanliga	Viktökning
	Mindre vanliga	Förhöjda transaminas er Förhöjt bilirubin i blodet

¹ Frekvensen av identifierade biverkningar baseras på samtliga rapporterade förekomster och är inte begränsade till sådana som prövaren anser ha åtminstone ett möjligt samband.

² Buksmärtor inkluderar följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: buksmärtor, övre buksmärtor.

³ Hudutslag inkluderar följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: hudutslag, erytematöst utslag, generaliserat utslag, makulöst utslag, makulo-papulöst utslag, morbilliformt utslag, papulöst utslag, kliande utslag.

⁴ Feber inkluderade följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: värmekänsla, förhöjd kroppstemperatur. Majoriteten av febertillfällen rapporterades inom en vecka från injektionstillfället.

*Vänligen se avsnitt 4.4

Den övergripande säkerhetsprofilen vecka 96 och vecka 124 i FLAIR-studien överensstämde med den som sågs vecka 48 och inga nya säkerhetsfynd identifierades. När regimen med injektion av Vocabria och rilpivirin påbörjades direkt i FLAIR-studiens förlängningsfas identifierades inga nya säkerhetsproblem relaterade till att den orala inledande fasen uteslöts (se avsnitt 5.1).

Beskrivning av valda biverkningar

Lokala reaktioner vid injektionsstället

Upp till 1 % av studiedeltagarna avbröt behandlingen med Vocabria plus rilpivirin på grund av reaktioner vid injektionsstället. Vid månadsvis dosering rapporterade upp till 84 % av studiedeltagarna reaktioner vid injektionsstället; av 30393 injektioner rapporterades 6815 reaktioner vid injektionsstället. Vid dosering varannan månad rapporterade 76 % av studiedeltagarna reaktioner vid injektionsstället; av 8470 injektioner rapporterades 2507 reaktioner vid injektionsstället.

Reaktionernas svårighetsgrad var i allmänhet mild (grad 1, 70-75 % av studiedeltagarna) eller måttlig (grad 2, 27-36 % av studiedeltagarna). 3-4 % av studiedeltagarna drabbades av svåra (grad 3) reaktioner vid injektionsstället. Mediandurationen för reaktioner vid injektionsstället generellt var 3 dagar. Andelen studiedeltagare som rapporterade reaktioner vid injektionsstället minskade över tid.

Viktökning

Vid vecka 48 hade deltagarna i studierna FLAIR och ATLAS som fick Vocabria plus rilpivirin ökat i vikt med i median 1,5 kg medan deltagarna som fortsatte med sin aktuella antiretrovirala behandling (CAR) gick upp med i median 1,0 kg (poolad analys). I de enskilda studierna FLAIR och ATLAS var medianviktökningarna i armarna som fick Vocabria + rilpivirin 1,3 kg respektive 1,8 kg jämfört med 1,5 kg respektive 0,3 kg i CAR-armarna.

Vecka 48 i ATLAS-2M var medianviktökningarna 1,0 kg både i armen med månadsvis dosering av Vocabria plus rilpivirin och i armen med dosering varannan månad.

Förändringar i laborativvärden

Små, icke-progredierande förändringar i totalt bilirubin (utan klinisk ikterus) observerades vid behandling med Vocabria plus rilpivirin. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt betydelsefulla eftersom de troligen speglar konkurrens mellan kabotegravir och okonjugerat bilirubin om en gemensam metabol väg (UGT1A1).

Förhöjda transaminaser (ALAT/ASAT) observerades hos studiedeltagare som fick Vocabria plus rilpivirin i kliniska studier. Dessa förhöjningar tillskrevs främst akut virushepatit. Några få studiedeltagare på oral behandling hade transaminasförhöjningar som tillskrevs misstänkt läkemedelsrelaterad levertoxicitet. Dessa förändringar var reversibla vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Förhöjda lipasnivåer observerades i kliniska prövningar med Vocabria plus rilpivirin. Det förekom en högre incidens av lipasökning av grad 3 och 4 med Vocabria plus rilpivirin jämfört med CAR. Dessa förhöjningar var generellt asymtomatiska och

ledde inte till utsättning av Vocabria plus rilpivirin. Ett fall av pankreatit med dödlig utgång med en grad 4-ökning av lipas och förväxlingsfaktorer (inklusive historik av pankreatit) rapporterades i studien ATLAS-2M, för vilket ett orsakssamband med injektionsregimen inte kunde uteslutas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling mot överdosering med Vocabria. Vid överdosering ska patienten ges understödande behandling med lämplig övervakning efter behov.

Det är känt att kabotegravir binds i hög grad till proteiner i plasma. Det är osannolikt att dialys kan bidra till att avlägsna läkemedlet från kroppen. Vid hantering av överdosering med Vocabria för injektion ska hänsyn tas till läkemedlets långvariga exponering efter en injektion.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, integrashämmare, ATC-kod: J05AJ04.

Verkningsmekanism

Kabotegravir hämmar hiv-integras genom att binda till dess aktiva yta och blockera överföringen av DNA-(deoxyribonukleinsyra)-strängen vid integreringen av retroviralt DNA, ett avgörande steg i hiv-virusets replikationscykel.

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet i cellodling

Kabotegravir uppvisar antiviral aktivitet mot laboratoriestammar av vildtyps-hiv-1. De genomsnittliga kabotegravirkoncentrationer som krävs för att minska virusreplikationen med 50 % (EC_{50}) är 0,22 nM i perifera mononuklerära blodceller (PBMC), 0,74 nM i 293T-celler och 0,57 nM i MT-4-celler. Kabotegravir uppvisade antiviral aktivitet i cellodlingar mot en panel med 24 kliniska isolat av hiv-1 (tre i vardera M-subgrupp A, B, C, D, E, F och G, och 3 i grupp O) med EC_{50} -värden mellan 0,02 nM och 1,06 nM för hiv-1. Kabotegravirs EC_{50} -värden mot tre kliniska hiv-2-isolat låg mellan 0,10 nM och 0,14 nM. Inga kliniska data finns tillgängliga för patienter med hiv-2.

Antiviral aktivitet i kombination med andra läkemedel

Inga läkemedel med inneboende anti-hiv-aktivitet var antagonistiska mot kabotegravirs antiretrovirala aktivitet (*in vitro*-utvärderingar utfördes i kombination med rilpivirin, lamivudin, tenofovir och emtricitabin).

Resistens in vitro

Isolat av vildtyps-hiv-1 och aktivitet mot resistentastammar: Virus med >10-faldig ökning av kabotegravirs EC₅₀ observerades inte under 112-dagarspassagen av stam IIIB. Följande integras-(IN)-mutationer uppkom efter passage av vildtyps-hiv-1 (med T124A-polymorfism) i närvaro av kabotegravir: Q146L (1,3-4,6-faldig förändring [FC]), S153Y (FC=2,8-8,4) och I162M (FC=2,8). Påvisandet av T124A är, som nämns ovan, selektion av en redan befintlig minoritetsvariant som inte har någon differentiell känslighet för kabotegravir. Inga aminosyrasubstitutioner i integrasregionen selekterades vid passage av vildtyps-hiv-1 NL-432 i närvaro av 6,4 nM kabotegravir till och med dag 56.

Bland de multipla mutanterna observerades högsta FC för mutanter innehållande Q148K eller Q148R. E138K/Q148H resulterade i en 0,92-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir, E138K/Q148R resulterade i en 12-faldig minskning av känsligheten och E138K/Q148K i en 81-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. G140C/Q148R och G140S/Q148R resulterade i en 22- respektive 12-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. Medan N155H inte påverkade känsligheten för kabotegravir, resulterade N155H/Q148R i en 61-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. Andra multipla mutanter som resulterade i en FC mellan 5 till 10 är: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) och E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistens in vivo

Antalet studiedeltagare som uppfyllde kriteriet bekräftad virologisk svikt (Confirmed Virologic Failure, CVF) var lågt i de poolade

studierna FLAIR och ATLAS. I den poolade analysen fanns det 7 deltagare med CVF på kabotegravir plus rilpivirin (7/591, 1,2 %) och 7 deltagare med CVF på aktuell antiretroviral regim (7/591, 1,2 %). De tre deltagarna med CVF på kabotegravir plus rilpivirin i FLAIR med resistensdata hade subtyp A1. För två av de tre deltagarna med CVF sågs den behandlingsrelaterade substitutionen Q148R, som är associerad med resistens mot integrashämmare, medan en av de tre deltagarna hade G140R med minskad fenotypisk känslighet för kabotegravir. Alla tre deltagarna med CVF bar på en substitution associerad med rilpivirinresistens: K101E, E138E/A/K/T eller E138K, och två av de tre deltagarna uppvisade minskad fenotypisk känslighet för rilpivirin. De tre deltagarna med CVF i ATLAS hade subtyp A, A1 och AG. Vid svikt bar en av de tre deltagarna med CVF på den INI-resistensassocierade substitutionen N155H med minskad fenotypisk känslighet för kabotegravir. Alla tre deltagare med CVF bar på en rilpivirinresistensassocierad substitution vid svikt: E138A, E138E/K eller E138K och uppvisade minskad fenotypisk känslighet för rilpivirin. Hos två av dessa tre deltagarna med CVF observerades de rilpivirinresistensassocierade substitutionerna även i PBMC hiv-1-DNA vid baseline. Den sjunde deltagaren med CVF (FLAIR) fick aldrig någon injektion.

Substitutionerna associerade med resistens mot långverkande kabotegravir för injektion som observerades i de poolade studierna ATLAS och FLAIR var G140R (n=1), Q148R (n=2) och N155H (n=1).

I studien ATLAS-2M uppfyllde 10 deltagare CVF-kriteriet t.o.m. vecka 48: 8 deltagare (1,5 %) i armen med injektion varannan

månad (Q8W) och 2 deltagare (0,4 %) i armen med månadsvis injektion (Q4W). 8 deltagare uppfyllde CVF-kriteriet vid eller före vecka 24.

I Q8W-armen hade 5 deltagare de rilpivirinresistensassocierade mutationerna Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A eller E138E/A vid baseline och 1 deltagare hade kabotegravirresistensmutationen G140G/R (utöver den ovanstående rilpivirinresistensassocierade Y188Y/F/H/L-mutationen). Vid tidpunkten för misstänkt virologisk svikt (Suspected Virologic Failure, SVF) i Q8W-armen hade 6 deltagare rilpivirinresistensassocierade mutationer, varav 2 deltagare hade ett tillägg av K101E och 1 deltagare hade ett tillägg av E138E/K från baslinjen till tidpunkten för SVF. FC för rilpivirin låg ovanför den biologiska brytpunkten för 7 deltagare, och låg mellan 2,4 och 15. Fem av de 6 deltagarna med rilpivirinresistensassocierad substitution hade även INSTI-resistensassocierade substitutioner, N155H (n=2), Q148R, Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI-substitutionen L74I sågs hos 4/7 deltagare. Analysen av integrasgenotyp och -fenotyp misslyckades för en studiedeltagare och kabotegravirfenotypen var inte tillgänglig för en annan. FC för Q8W-armen låg mellan 0,6 och 9,1 för kabotegravir, mellan 0,8 och 2,2 för dolutegravir och mellan 0,8 och 1,7 för biktegravir.

I Q4W-armen hade studiedeltagarna inga rilpivirin- eller INSTI-resistensassocierade substitutioner vid baslinjen. En studiedeltagare hade NNRTI-substitutionen G190Q i kombination med NNRTI-polymorfismen V189I. Vid tidpunkten för SVF hade en studiedeltagare de rilpivirinresistensassocierade mutationerna K101E + M230L under behandlingen och den andra hade fortfarande NNRTI-substitutionerna G190Q + V189I med tillägg av

V179V/I. Båda studiedeltagarna uppvisade minskad fenotypisk känslighet för rilpivirin. Båda studiedeltagarna hade även INSTI-resistensassocierade mutationer, antingen Q148R + E138E/K eller N155N/H, vid SVF och 1 studiedeltagare hade minskad känslighet för kabotegravir. Ingen av studiedeltagarna har INSTI-substitutionen L74I. FC i Q4W-armen var 1,8 respektive 4,6 för kabotegravir, 1,0 respektive 1,4 för dolutegravir och 1,1 respektive 1,5 för biktegravir.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Vocabria plus rilpivirin har utvärderats i två randomiserade, aktivt kontrollerade, öppna multicenterstudier för non-inferioritet med parallella armar i fas III: FLAIR (studie 201584) och ATLAS (studie 201585). Den primära analysen utfördes när alla studiedeltagare hade slutfört besöket vecka 48 eller avslutat sin medverkan i studien i förtid.

Virologisk supprimerade patienter (på tidigare dolutegravirbaserad regim i 20 veckor)

I FLAIR fick 629 hiv-1-infekterade studiedeltagare naiva för antiretroviral behandling (ART) en regim innehållande integrashämmaren (INSTI) dolutegravir i 20 veckor (antingen dolutegravir/abakavir/lamivudin eller dolutegravir plus 2 andra nukleosidanaloger om studiedeltagaren var HLA-B*5701-positiv). Studiedeltagare som var virologiskt supprimerade (hiv-1-RNA <50 kopior per ml, n=566) randomiserades (1:1) till att få en regim med antingen Vocabria plus rilpivirin eller stå kvar på sin aktuella antiretrovirala regim (CAR). Studiedeltagarna som randomiserades till Vocabria plus rilpivirin började behandlingen med en oral inledande dosering i form av tablett-Vocabria (30 mg) plus

tablett-rilpivirin (25 mg) dagligen i minst 4 veckor, följt av behandling med Vocabria för injektion (månad 1: injektion à 600 mg, månad 2 och framåt: injektion à 400 mg) plus rilpivirin för injektion (månad 1: injektion à 900 mg, månad 2 och framåt: injektion à 600 mg) varje månad i ytterligare 44 veckor. Denna studie förlängdes till 96 veckor.

Virologiskt supprimerade patienter (stabila på tidigare ARV-behandling i minst 6 månader)

I ATLAS randomiserades (1:1) 616 hiv-1-infekterade, virologiskt supprimerade (i minst 6 månader, hiv-1-RNA <50 kopior per ml) studiedeltagare till regimen med Vocabria plus rilpivirin eller fortsatt CAR-regim. Studiedeltagarna som randomiserades till Vocabria plus rilpivirin började behandlingen med en oral inledande dosering i form av tablett-Vocabria (30 mg) plus tablett-rilpivirin (25 mg) dagligen i minst 4 veckor, följt av behandling med Vocabria för injektion (månad 1: injektion à 600 mg, månad 2 och framåt: injektion à 400 mg) plus rilpivirin för injektion (månad 1: injektion à 900 mg, månad 2 och framåt: injektion à 600 mg) varje månad i ytterligare 44 veckor. I ATLAS stod 50 %, 17 % respektive 3 % av studiedeltagarna på en NNRTI-, PI- eller INI-baserad behandling före randomisering, med likartade andelar i de två behandlingsarmarna.

Poolade data

Vid baseline i den poolade analysen var studiedeltagarnas medianålder 38 år, 27 % var kvinnor, 27 % var icke-ljushyade, 1 % var ≥65 år och 7 % hade Cd4-tal <350 celler per mm³ i Vocabria plus rilpivirin-armen; dessa karakteristika var likartade mellan armarna.

Det primära effektmåttet i båda studierna var andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml vecka 48 (snapshot-algoritm för ITT-E-populationen).

I den poolade analysen av de två pivotala studierna var Vocabria plus rilpivirin inte sämre än CAR vad gäller andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml (1,9 % respektive 1,7 %) vecka 48. Den justerade behandlingsskillnaden mellan Vocabria plus rilpivirin och CAR (0,2; 95 % CI: -1,4; 1,7) för den poolade analysen uppfyllde non-inferioritetskriteriet (övre gräns för 95 % CI under 4 %).

Det primära effektmåttet och andra resultat vecka 48, inklusive resultat per central baslinjefaktor, för FLAIR och ATLAS redovisas i tabell 8 och 9.

Tabell 8 Virologiska resultat för randomiserad behandling i FLAIR och ATLAS vecka 48 (snapshotanalys)

	FLAIR		ATLAS		Poolade data	
	Vocabria +RPV N=283	CAR N=283	Vocabria +RPV N=308	CAR N=308	Vocabria +RPV N=591	CAR N=591
Hiv-1-RNA A ≥ 50 kopior/ml I[†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)

Behandlingskillnad % (95 % KI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingskillnad % (95 % KI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Orsaker						
Avbröt studien/studieläke medlet på grund av biverkning eller död (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Avbröt studien/studieläke	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)

medlet av andra skäl (%)						
Data saknas för fönstret men kvar i studien (%)	0	0	0	0	0	0

*Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.

† Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av bristande effekt, avbröt medan deltagaren inte var supprimerad.

N = antal studiedeltagare i vardera behandlingsgrupp, KI = konfidensintervall, CAR = aktuell antiviral regim.

Tabell 9 Andel studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml vecka 48 per centrala baslinjefaktorer (snapshotresultat)

Baslinjefaktorer		Poolade data från FLAIR och ATLAS	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 till <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Kön	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinna	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)

Etnisk tillhörighet	Ljushyad	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Mörkhyad afrikan/amerikan	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiat/annan	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)
Ålder (år)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antiviral baslinjesbehandling vid randomisering	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = kroppsmasseindex; PI = proteashämmare; INI = integrashämmare; NNRTI = icke-nukleosid omvänt-transkriptashämmare

Vecka 96 FLAIR

I både FLAIR- och ATLAS-studierna var behandlingsskillnaderna jämförbara oavsett baslinjekarakteristika (CD4-tal, kön, etnisk tillhörighet, BMI, ålder, tredje läkemedelsklass vid baslinjen).

I FLAIR överensstämde resultaten vecka 96 med resultaten vecka 48. Andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥50 kopior/ml i Vocabria plus rilpivirinen (n=283) och CAR-armen (n=283) var 3,2 % respektive 3,2 % (justerad behandlingsskillnad mellan Vocabria plus rilpivirin och CAR [0,0; 95 % KI: -2,9; 2,9]). Andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml i Vocabria plus rilpivirinen och CAR-armen var 87 % respektive 89 % (justerad behandlingsskillnad mellan Vocabria plus rilpivirin och CAR [-2,8; 95 % KI: -8,2; 2,5]).

Vecka 124 FLAIR Direkt till injektion jämfört med oral inledning.

I FLAIR studien utfördes en utvärdering av säkerhet och effekt vecka 124 för patienter som valde att gå över från abakavir/dolutegravir/lamivudin till Vocabria plus rilpivirin i förlängningsfasen (vecka 100). Patienterna fick möjlighet att gå över med eller utan en oral inledande fas, vilket skapade en grupp med oral inledning (OLI) (n=121) och en grupp som gick direkt till injektion (DTI) (n=111).

Vecka 124 var andelen patienter med hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml 0,8 % i gruppen med oral inledning och 0,9 % i gruppen som gick direkt till injektion. Frekvensen av virologisk suppression (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) var likartad i de båda grupperna: OLI (93,4 %) och DTI (99,1 %).

Dosering varannan månad

Virologiskt supprimerade patienter (stabila på tidigare ARV-behandling i minst 6 månader)

Effekt och säkerhet för injektion med Vocabria given varannan månad har utvärderats i en randomiserad, öppen multicenterstudie för non-inferioritet med parallella grupper i fas IIIb, ATLAS-2M (207966). Den primära analysen utfördes efter att alla studiedeltagare hade slutfört besöket vecka 48 eller avslutat sin medverkan i studien i förtid.

I ATLAS-2M randomiserades 1045 hiv-1-infekterade, virologiskt supprimerade studiedeltagare (1:1) till en injektionsregim med Vocabria plus rilpivirin administrerad antingen varje eller varannan månad. Studiedeltagare som initialt stod på

icke-kabotegravir/rilpivirin-behandling fick oral inledande behandling bestående av tablett-Vocabria (30 mg) plus tablett-rilpivirin (25 mg) dagligen i minst 4 veckor. Studiedeltagare som randomiserades till månadsvisa injektioner med Vocabria (månad 1: injektion à 600 mg, månad 2 och framåt: injektion à 400 mg) plus rilpivirininjektion (månad 1: injektion à 900 mg, månad 2 och framåt: injektion à 600 mg) fick behandling i ytterligare 44 veckor. Studiedeltagare som randomiserades till injektioner varannan månad med Vocabria (injektion à 600 mg månad 1, 2, 4 och därefter varannan månad) och rilpivirin (injektion à 900 mg månad 1, 2, 4 och därefter varannan månad) fick behandling i ytterligare 44 veckor. Före randomisering hade 63 %, 13 % och 24 % av studiedeltagarna behandlats med Vocabria plus rilpivirin i 0 veckor, 1 till 24 veckor respektive >24 veckor.

Vid baslinjen var studiedeltagarnas medianålder 42 år, 27 % var kvinnor, 27 % var icke-ljushyade, 4 % var ≥ 65 år och 6 % hade färre CD4+-celler än 350 celler per mm^3 ; dessa karakteristika var likartade mellan studiearmarna.

Det primära effektmåttet i ATLAS-2M var andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml vecka 48 (snapshotalgoritmen för ITT-E-populationen).

I ATLAS-2M var Vocabria och rilpivirin administrerat varannan månad inte sämre än Vocabria och rilpivirin administrerat varje månad avseende andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml (1,7 % respektive 1,0 %) vecka 48. Den justerade behandlingsskillnaden mellan Vocabria och rilpivirin administrerat

varannan månad och varje månad (0,8; 95 % KI: -0,6; 2,2) uppfyllde non-inferioritetskriteriet (övre gräns för 95 % KI under 4 %).

Tabell 10 Virologiska resultat för randomiserad behandling i ATLAS-2M vecka 48 (snapshotanalys)

	Dosering varannan månad (Q8W)	Dosering varje månad (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsskillnad % (95 % KI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlingsskillnad % (95 % KI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret	21 (4,0)	29 (5,5)
Orsaker:		
Avbröt studien på grund av biverkning eller död (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Avbröt studien av andra skäl (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Kvar i studien men inga data i fönstret (%)	0	0

*Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.

[†] Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av bristande effekt, avbröt medan deltagaren inte var suppresserad.

N = antal studiedeltagare i vardera behandlingsgrupp, KI = konfidensintervall, CAR = aktuell antiviral regim.

Tabell 11 Andel studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml vecka 48 per central baslinjefaktor (snapshotresultat)

Baslinjefaktorer		Antal hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml/Totalt bedömda (%)	
		Dosering varann an månad (Q8W)	Dosering varje månad (Q4W)
Antal Cd4+-celler (celler/mm ³) vid baslinjen	<350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 till <500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kön	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinna	5/137 (3,5)	0/143
Etnisk tillhörighet	Ljushyad	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Icke-ljushyad	4/152 (2,6)	0/130
	Mörkhyad/afroamerikan	4/101 (4,0)	0/90
	Icke-mörkhyad/afroamerikan	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)
Ålder (år)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 till <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)

Baslinjefaktorer		Antal hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml/Totalt bedömda (%)	
		Dosering varann an månad (Q8W)	Dosering varje månad (Q4W)
Tidigare exponering för CAB/RPV	Inga	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 veckor	3/69 (4,3)	0/68
	>24 veckor	1/126 (0,8)	0/128

BMI = kroppsmasseindex

I studien ATLAS-2M var behandlingsskillnaderna avseende det primära effektmåttet för olika baslinjeskarakteristika inte kliniskt relevanta CD4-tal, kön, etnisk tillhörighet, BMI, ålder och tidigare exponering för kabotegravir/rilpivirin).

Effektresultaten vecka 96 överensstämmer med resultaten avseende det primära effektmåttet vecka 48. Injektioner med Vocabria plus rilpivirin administrerade varannan månad är inte sämre än Vocabria och rilpivirin administrerat månatligen. Andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml vecka 96 vid dosering av Vocabria plus rilpivirin varannan månad (n=522) respektive dosering av Vocabria plus rilpivirin månatligen (n=523) var 2,1 % och 1,1 % (justerad behandlingsskillnad mellan Vocabria plus rilpivirin doserat varannan respektive varje månad [1,0; 95 % KI: -0,6; 2,5]). Andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma < 50 kopior/ml vecka 96 med dosering av Vocabria plus rilpivirin varannan månad respektive dosering av Vocabria plus rilpivirin månatligen var 91 % och 90,2 % (justerad behandlingsskillnad mellan Vocabria plus rilpivirin doserat varannan respektive varje månad [0,8; 95 % KI: -2,8; 4,3]).

Effektresultaten vecka 152 överensstämmer med resultaten avseende det primära effektmåttet vecka 48 och vecka 96. Injektioner med Vocabria plus rilpivirin administrerade varannan månad är inte sämre än Vocabria och rilpivirin administrerat månatligen. I en ITT-analys var andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml vecka 152 med dosering av Vocabria plus rilpivirin varannan månad (n=522) respektive dosering av Vocabria plus rilpivirin månatligen (n=523) 2,7 % och 1,0 % (justerad behandlingsskillnad mellan Vocabria plus rilpivirin doserat varannan månad respektive månatligen [1,7; 95 % KI: 0,1; 3,3]). I en ITT-analys var andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma < 50 kopior/ml vecka 152 med dosering av Vocabria plus rilpivirin varannan månad respektive dosering av Vocabria plus rilpivirin månatligen 87 % och 86 % (justerad behandlingsskillnad mellan Vocabria plus rilpivirin doserat varannan respektive varje månad [1,5; 95 % KI: -2,6; 5,6]).

Post hoc-analyser:

I multivariabla analyser av poolade fas 3-studier (ATLAS t.o.m. vecka 96, FLAIR t.o.m. vecka 124 och ATLAS-2M t.o.m. vecka 152) undersöktes olika faktorer påverkan på risken för CVF. Analysen av baslinjefaktorer (BFA) undersökte virus- och deltagarkarakteristika samt doseringsregim vid baslinjen, och multivariatanalysen (MVA) inkluderade baslinjefaktorer samt predikterande läkemedelskoncentrationer i plasma efter baslinjen vid CVF genom användning av regressionsmodellering med en variabel selektionsprocedur. Efter totalt 4 291 personår var den ojusterade CVF-incidensen 0,54 per 100 personår; 23 CVF rapporterades (1,4 % av 1 651 individer i dessa studier).

BFA visade att rilpivirin resistensmutationer (incidenskvot IRR=21,65, $p<0,0001$) hiv-1-subtyp A6/A1 IRR=12,87, $p<0,0001$) och BMI (IRR=1,09 per 1 enhets ökning, $p=0,04$; IRR=3,97 för $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p=0,01$) var associerade med CVF. Andra variabler, däribland dosering Q4W eller Q8W, kvinnligt kön eller CAB/INSTI-resistensmutationer hade inget signifikant samband med CVF. En kombination av minst 2 av följande viktiga baslinjefaktorer var emellertid associerad med en ökad risk för CVF: rilpivirin resistensmutationer, hiv-1 av subtyp A6/A1 eller BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (se tabell 12).

Tabell 12 Virologiska resultat vecka 48 per förekomst av de centrala baslinjefaktorerna rilpivirinresistensassocierade mutationer, subtyp A6/A1¹ och BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Baslinjefaktor (antal)	Virologisk framgång (%) ²	Bekräftad virologisk svikt (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTALT (95 % konfidensintervall)	1231/1431 (86,0 %) (84,1 %; 87,8 %)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0 %; 2,4 %)

¹ Klassificering av hiv-1 subtyp A1 eller A6 baserad på Los Alamos National Library panel från HIV Sequence database (juni 2020).

² Baserat på FDA:s snapshotalgoritm för RNA <50 kopior/ml vecka 48 för ATLAS, vecka 124 för FLAIR, vecka 152 för ATLAS-2M.

³ Definierat som två mätningar i rad av hiv-RNA ≥ 200 kopior/ml.

⁴ Positivt prediktivt värde (PPV) <2 %; Negativt prediktivt värde (NPV) 98,5 %; sensitivitet 34,8 %; specificitet 71,9 %.

⁵ PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; sensitivitet 47,8 %; specificitet 96,7 %.

⁶ Analysdataset med alla icke saknade kovariater för baslinjefaktorer (av totalt 1 651 individer)

Hos patienter med minst två av dessa riskfaktorer var andelen försökspersoner som fick CVF högre än vad som observerats hos patienter utan riskfaktorer eller endast en riskfaktor, med CVF identifierat hos 6/24 patienter [25,0 %, 95 %KI (9,8 %, 46,7 %)] som behandlats enligt dosering varannan månad samt CVF hos 5/33 patienter [15,2 %, 95 %KI(5,1 %, 31,9 %)] som behandlats enligt månadsvis dosering.

Oral överbryggning med annan ART

I en retrospektiv säkerhetsanalys av poolade data från 29 studiedeltagare i 3 kliniska studier (FLAIR, ATLAS-2M och LATTE-2/studie 200056) som fick oral överbryggning med annan ART än Vocabria plus rilpivirin (alternativ oral överbryggning) under behandling med långverkande intramuskulära (i.m.) injektioner av Vocabria plus rilpivirin var patienternas medianålder 32 år, 14 % var kvinnor, 31 % var icke-ljushyade, 97 % fick en regim baserad på integrashämmare (INI) som alternativ oral överbryggning och 38 % fick rilpivirin som del i sin alternativa orala överbryggande behandling. Tre patienter avbröt deltagandet i studien under oral överbryggning eller kort efter oral överbryggning av andra skäl än säkerhetsskäl. Flertalet av patienterna bibehöll virologisk suppression (hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml), inklusive 96 % med prover tagna vid det första besöket under den första perioden med oral överbryggning och 100 % med prover tagna vid efterföljande besök för oral överbryggning och omstart av injektion

er. Under överbryggning med alternativ oral överbryggning och under perioden efter alternativ oral överbryggning (upp till 2 injektioner av Vocabria plus rilpivirin efter oral överbryggning) observerades inga fall av CVF (hiv-1-RNA i plasma ≥ 200 kopior/ml).

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Vocabria för injektion för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av hiv-infektion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kabotegravir är densamma hos friska och hiv-smittade personer. Variabiliteten i kabotegravirs farmakokinetik är måttlig till hög. Hos hiv-infekterade deltagare i fas III-studier låg interindividuell CVb% för C_{tau} mellan 39 och 48 %. Högre interindividuell variabilitet, från 41 % till 89 %, sågs vid administrering av engångsdoser av långverkande kabotegravirinjektion.

Tabell 13 Farmakokinetiska parametrar efter peroralt kabotegravir en gång dagligen och initiala och fortsatta intramuskulära injektioner varje respektive varannan månad

Doseringsfas	Doseringsregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ^a		
		$AUC_{(0-\text{tau})}^b$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
		145	8,0	4,6

Oral inledning ^c	30 mg en gång dagligen	(93,5; 224)	(5,3; 11,9)	(2,8; 7,5)
Initial injektion ^d	600 mg i.m. initial dos	1591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Månatlig injektion ^e	400 mg i.m. månatligen	2415 (1 494; 3 645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injektion varannan månad ^e	600 mg i.m. varannan månad	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Värden för farmakokinetiska (PK) parametrar är baserade på individuella post hoc-estimat från populations-PK-modeller för patienter i FLAIR och ATLAS för regimen med månatlig dosering och i ATLAS-2M för regimen med dosering varannan månad.

^b tau är doseringsintervall: 24 timmar för oral administrering; 1 månad för månadsvis dosering och 2 månader för dosering varannan månad med i.m. injektioner av depotsuspension för injektion.

^c Värden för farmakokinetiska parametrar vid oral inledning representerar steady-state.

^d Värdena för C_{max} vid initial injektion speglar primärt värden efter oral dosering eftersom den initiala injektionen gavs på samma dag som den sista orala dosen; dock speglar värdena för $AUC_{(0-tau)}$ och C_{tau} den initiala injektionen. Vid administrering utan OLI (DTI n=110) var observerat geometriskt medelvärde (5:e; 95:e

percentilen) för kabotegravirs $C_{\max}$ (1 vecka efter initial injektion) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) och kabotegravirs C_{τ} var 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

^e Värdet för farmakokinetiska parametrar för injektion varje och varannan månad representerar data vecka 48.

Absorption

Kabotegravir för injektion uppvisar absorptionsbegränsad (flip-flop) kinetik på grund av långsam absorption från glutealmuskeln till den systemiska cirkulationen, vilket ger en upprätthållen plasmakoncentration. Efter en intramuskulär engångsdos kan kabotegravir påvisas i plasma den första dagen och koncentrationen stiger gradvis till maximal plasmakoncentration med en median- $T_{\max}$ på 7 dagar. Kabotegravir har påvisats i plasma upp till 52 veckor eller längre efter administrering av en engångsdos. Farmakokinetisk steady-state föreligger efter 44 veckors behandling. Exponeringen av kabotegravir i plasma ökar proportionellt eller något mindre än proportionellt till dosen efter en intramuskulärt injicerad dos och upprepade intramuskulärt injicerade doser från 100 till 800 mg.

Distribution

Baserat på *in vitro*-data binds kabotegravir i hög grad (>99 %) till humana plasmaproteiner. Efter administrering av orala tabletter var den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen (V_z/f) i plasma 12,3 l. Hos människa var beräknad V_c/F för kabotegravir i

plasma 5,27 l och Vp/F var 2,43 l. Dessa volymestimat, tillsammans med antagandet om hög biotillgänglighet, tyder på viss distribution av kabotegravir till det extracellulära rummet.

Kabotegravir återfinns i könsorganen hos män och kvinnor. Medianvärdet för kvoterna cervical och vaginal vävnad:plasma varierade mellan 0,16 och 0,28, och medianvärdet för kvoten rektal vävnad:plasma var $\leq 0,08$ 4, 8 och 12 veckor efter en intramuskulär (i.m.) engångsinjektion av 400 mg.

Kabotegravir återfinns i cerebrospinalvätska (CSF). Hos hiv-infekterade studiedeltagare som fick en regim med injektioner av kabotegravir plus rilpivirin var kvoten av kabotegravirkoncentrationen i CSF:plasma [median (intervall)] (n=16) 0,003 (intervall: 0,002 till 0,004) en vecka efter en depotinjektion av kabotegravir vid steady-state (Q4W eller Q8W). I överensstämmelse med de terapeutiska kabotegravirkoncentrationerna i CSF var hiv-1-RNA i CSF (n=16) <50 kopior/ml hos 100 % och <2 kopior/ml hos 15/16 (94 %) studiedeltagare. Vid samma tidpunkt var hiv-1-RNA i plasma (n=18) <50 kopior/ml hos 100 % och <2 kopior/ml hos 12/18 (66,7 %) studiedeltagare.

In vitro var kabotegravir inte ett substrat för organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk katjontransportör (OCT1).

Metabolism

Kabotegravir metaboliseras främst via UGT1A1 och i mindre grad via UGT1A9. Kabotegravir är den dominerande cirkulerande

substansen i plasma och representerar >90 % av totalt radiokol i plasma. Efter oral administrering till människa elimineras kabotegravir främst genom levermetabolism; renal eliminering av oförändrat kabotegravir är låg (<1 % av dosen). Av den totala orala dosen utsöndras 47 % som oförändrat kabotegravir i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberat läkemedel eller biliär utsöndring av glukuronidkonjugatet, vilket kan brytas ner ytterligare till modersubstans i tarmen. Kabotegravir observerades föreligga i duodenala gallprover. Glukuronidmetaboliten förelåg också i några, men inte alla, duodenala gallprover. 27 % av den totala orala dosen utsöndras i urinen, främst som en glukuronidmetabolit (75 % av radioaktiviteten i urin, 20 % av den totala dosen).

Kabotegravir är inte en kliniskt relevant hämmare av följande enzymer och transportörer: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 och UGT2B17, P-gp, BCRP, BSEP (Bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE (multidrug and toxin extrusion transporter) 1, MATE 2-K, MRP (multidrug resistance protein) 2 eller MRP4.

Eliminering

Kabotegravirs genomsnittliga skenbara terminala halveringstid begränsas av absorptionshastigheten och beräknas vara 5,6 till 11,5 veckor efter en i.m. injicerad engångsdos. Den signifikant längre skenbara halveringstiden, jämfört med vid orala administrering, speglar elimineringen från injektionsstället till den systemiska cirkulationen. Skenbart clearance CL/F var 0,151 l/tim.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen av kabotegravir i plasma ökar proportionellt eller något mindre än proportionellt till dosen efter en intramuskulärt injicerad dos och upprepade intramuskulärt injicerade doser från 100 till 800 mg.

Polymorfismer

I en metaanalys av studier på friska och hiv-infekterade deltagare var AUC, $C_{\max}$ och C_{τ} för kabotegravir efter administrering av en depotinjektion vid steady-state i genomsnitt 1,2 gånger högre hos hiv-infekterade studiedeltagare med UGT1A1-genotyper som medför långsam kabotegravirmetabolism jämfört med studiedeltagare med normal metabolism via UGT1A1. Denna effekt anses inte vara kliniskt relevant. Ingen dosjustering krävs för patienter med UGT1A1-polymorfism.

Särskilda patientpopulationer

Kön

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av kön på exponeringen av kabotegravir, och därför behövs ingen dosjustering på basis av kön.

Etnisk tillhörighet

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av etnisk tillhörighet på exponeringen av kabotegravir, och därför behövs ingen dosjustering på basis av etnisk tillhörighet.

Kroppsmasseindex (BMI)

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av BMI på exponeringen av kabotegravir, och därför behövs ingen dosjustering på basis av BMI.

Äldre

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen kliniskt relevant effekt av ålder på exponeringen av kabotegravir. Farmakokinetiska data för kabotegravir hos personer >65 år är begränsade.

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med grav njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 ml/min) och motsvarande friska studiedeltagare. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion (som inte står på dialys). Kabotegravir har inte studerats hos patienter som står på dialys.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med måttlig leverfunktionsnedsättning och motsvarande friska studiedeltagare. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A eller B). Effekten av grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) på kabotegravirs farmakokinetik har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenes

Kabotegravir var inte mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester med bakterier och odlade däggdjursceller, och inte heller i en mikrokärnanalys på gnagare *in vivo*. Kabotegravir var inte karcinogent i långtidsstudier på mus och råtta.

Reproduktionstoxikologiska studier

Ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor observerades hos råttor som behandlades med kabotegravir i orala doser upp till 1000 mg/kg/dag (>20 gånger exponeringen hos människa vid den högsta rekommenderade dosen [MRHD]).

I en studie av embryonal/fetal utveckling sågs inga negativa effekter på utvecklingen efter oral administrering av kabotegravir till dräktiga kaniner upp till en maternellt toxisk dos på 2000 mg/kg/dag (0,66 gånger exponeringen hos människa vid MRHD) eller till dräktiga råttor vid doser upp till 1000 mg/kg/dag (>30 gånger exponeringen hos människa vid MRHD). Hos råtta observerades förändringar i fetal tillväxt (minskad kroppsvikt) vid 1000 mg/kg/dag. Studier på dräktiga råttor visade att kabotegravir passerar placenta och kan påvisas i fetal vävnad.

I pre- och postnatala (PPN) studier på råtta inducerade kabotegravir reproducerbart fördröjd nedkomst, ökat antal dödfödselar och ökad neonatal mortalitet vid 1000 mg/kg/dag (>30 gånger exponeringen hos människa vid MRHD). Vid en lägre dos på 5 mg/kg/dag (cirka 10 gånger exponeringen hos människa vid MRHD) var kabotegravir inte associerat med fördröjd nedkomst eller neonatal mortalitet. I studier på kanin och råtta sågs ingen

effekt på överlevnaden när fostren förlöstes med kejsarsnitt. Med tanke på exponeringsförhållandet är betydelsen för människa inte känd.

Allmäntoxicitet

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser kabotegravir har undersökts i toxicitetsstudier med upprepade orala doser till råtta (26 veckor) och till apa (39 veckor). Inga läkemedelsrelaterade negativa effekter sågs hos råttor eller apor som gavs kabotegravir oralt i doser upp till 1000 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag.

I en 14-dagars och 28-dagars toxicitetsstudie på apa observerades gastrointestinala effekter (minskad kroppsvikt, emes, lös/rinnande avföring och måttlig till svår dehydrering). Dessa effekter hade samband med lokal läkemedelsadministrering och inte med systemisk toxicitet.

I en 3-månaders studie på råtta där kabotegravir administrerades som månatlig subkutan (s.c.) injektion (upp till 100 mg/kg/dos); månatlig i.m. injektion (upp till 75 mg/kg/dos) eller veckovis s.c. injektion (100 mg/kg/dos) noterades inga biverkningar och inga nya målorganstoxiciteter (vid exponeringar >30 gånger exponeringen hos människa vid MRHD på 400 mg i.m.).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Makrogol (E1521)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

3 år

Hållbarhet för suspension i spruta

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 2 timmar vid 25 °C. När suspensionen har dragits upp i sprutan ska produkten, ur mikrobiologisk synvinkel, användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oppnad injektionsflaska

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Får ej frysas.

Suspension i spruta

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet av produkten, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och specialutrustning för användning och administrering

400 mg (2 ml injektionsflaska)

Brun 2 ml flaska av typ I-glas med brombutylpropp och grå aluminiumförsegling med ett mörkgrått snäpplock av plast.

Varje förpackning innehåller: 1 injektionsflaska (400 mg), 1 graderad spruta (steril, engångsspruta med 0,2 ml-volymmärkingar), 1 flaskadapter och injektionsnål (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 tum]).

600 mg (3 ml injektionsflaska)

Brun 3 ml flaska av typ I-glas med brombutylpropp och grå aluminiumförsegling med ett orange snäpplock av plast.

Varje förpackning innehåller: 1 injektionsflaska (600 mg), 1 graderad spruta (steril, engångsspruta med 0,2 ml-volymmärkingar), 1 flaskadapter och injektionsnål (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 tum]).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Fullständiga anvisningar om användning och hantering av Vocabria för injektion finns i bipacksedeln (se Bruksanvisning).

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 17 december 2020

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-08

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska
läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.