

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

400 mg

Vocabria 400 mg depotinjektionsvæske, suspension

600 mg

Vocabria 600 mg depotinjektionsvæske, suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

400 mg

Hvert hætteglas indeholder 400 mg cabotegravir i 2 ml.

600 mg

Hvert hætteglas indeholder 600 mg cabotegravir i 3 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Depotinjektionsvæske, suspension.  
Hvid til let lyserød suspension.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Vocabria injektionsvæske er indiceret, sammen med rilpivirin injektionsvæske, til behandling af infektion med human immunodefekt virus type 1 (hiv-1) hos voksne, som er virologisk suppresserede (hiv-1-RNA <50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uden aktuel eller tidligere evidens for viral resistens over for, og intet tidligere virologisk svigt med, midler af NNRTI- og INI-klassen (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Vocabria skal ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Hver injektion skal administreres af en sundhedsperson.

Vocabria injektionsvæske er indiceret til behandling af hiv-1 i kombination med rilpivirin injektionsvæske, og derfor skal produktinformationen for rilpivirin injektionsvæske konsulteres for den anbefalede dosering.

**Før start med Vocabria injektionsvæske skal sundhedspersonerne nøje have udvalgt patienter, som er indforstået med den nødvendige injektionsplan, samt rådgive patienterne om vigtigheden**

af at overholde de planlagte doseringsbesøg, således at viral suppression opretholdes og risikoen for viral rebound og potentiel udvikling af resistens ved glemte doser reduceres.

**Efter seponering af Vocabria og rilpivirin injektionsvæske er det vigtigt at påbegynde et alternativt, fuldt suppresserende antiretroviralt regime inden for én måned efter den sidste injektion med Vocabria ved månedlig dosering og inden for to måneder efter den sidste injektion med Vocabria ved dosering hver anden måned (se pkt. 4.4).**

Læge og patient kan beslutte at tage cabotegravir tabletter som oral indledning inden påbegyndelse af Vocabria injektion for at vurdere tolerabilitet over for cabotegravir (se tabel 1) eller kan gå direkte til Vocabria injektioner (se tabel 2 for månedlige og tabel 3 for hver anden måneds doseringsanbefalinger).

## Dosering

### *Voksne*

#### Oral indledning

Ved anvendelse som oral indledning, inden påbegyndelse af Vocabria injektionsvæske skal oral cabotegravir tages sammen med oral rilpivirin i cirka én måned (mindst 28 dage) for at vurdere tolerabiliteten over for cabotegravir og rilpivirin (se pkt. 4.4). Der skal tages én cabotegravir 30 mg tablet sammen med én rilpivirin 25 mg tablet én gang dagligt. Ved samtidig administration med rilpivirin skal cabotegravir tabletter tages sammen med et måltid (se produktinformationen for cabotegravir tabletter).

**Tabel 1 Oral indledning doseringsskema for voksne**

	<b>ORAL INDLEDNING</b>
<b>Lægemiddel</b>	<b>I en måned (mindst 28 dage), efterfulgt af opstartsinjektion<sup>a</sup></b>
Cabotegravir	30 mg dagligt
Rilpivirine	25 mg dagligt

<sup>a</sup> se tabel 2 for månedlig dosering og tabel 3 for dosering hver anden måned.

#### Månedlig dosering

##### *Opstartsinjektion (600 mg svarende til 3 ml dosis)*

På den sidste dag af den igangværende antiretrovirale terapi eller den orale indledningsbehandling er den anbefalede startdosis af Vocabria injektionsvæske til voksne én enkelt 600 mg intramuskulær injektion. Vocabria injektionsvæske og rilpivirin injektionsvæske skal administreres på separate gluteale injektionssteder ved samme besøg.

##### *Vedligeholdelsesinjektion (400 mg svarende til 2 ml dosis)*

Efter opstartsinjektionen er vedligeholdelsesdosis af injektion med Vocabria til voksne én enkelt 400 mg månedlig intramuskulær injektion. Vocabria injektionsvæske og rilpivirin injektionsvæske skal administreres på separate gluteale injektionssteder ved samme besøg. Patienterne kan få injektionerne op til 7 dage før eller efter datoen for den planlagte månedlige 400 mg injektion.

**Tabel 2 Anbefalet plan for månedlig intramuskulær dosering hos voksne**

	<b>OPSTARTSINJEKTION</b>	<b>VEDLIGEHOLDELSESINJEKTION</b>
<b>Lægemiddel</b>	<b>Påbegynd injektion på den sidste dag af enten den aktuelle ART-behandling eller orale indledning, (hvis den anvendes)</b>	<b>En måned efter opstartsinjektion og månedligt fremefter</b>

Vocabria	600 mg	400 mg månedligt
Rilpivirin	900 mg	600 mg månedligt

### Dosering hver anden måned

*Opstartsinjektioner – med én måneds mellemrum (600 mg).*

På den sidste dag af den igangværende antiretrovirale terapi eller den orale indledningsbehandling er den anbefalede startdosis af Vocabria injektionsvæske til voksne én enkelt 600 mg intramuskulær injektion.

Én måned senere skal den anden Vocabria 600 mg intramuskulære injektion administreres. Patienterne kan få den anden 600 mg opstartsinjektion op til 7 dage før eller efter den planlagte doseringsdato.

Vocabria injektionsvæske og rilpivirin injektionsvæske skal administreres på separate gluteale injektionssteder ved samme besøg.

*Vedligeholdelsesinjektioner – med to måneders mellemrum (600 mg).*

Efter opstartsinjektionerne er den anbefalede vedligeholdelsesdosis af injektion med Vocabria til voksne én enkelt 600 mg intramuskulær injektion, som administreres hver anden måned. Vocabria injektionsvæske og rilpivirin injektionsvæske skal administreres på separate gluteale injektionssteder ved samme besøg. Patienterne kan få injektionerne op til 7 dage før eller efter datoen for den planlagte 600 mg injektion hver anden måned.

**Tabel 3 Anbefalet plan for intramuskulær dosering hver anden måned hos voksne**

	<b>OPSTARTSINJEKTIONER</b>	<b>VEDLIGEHOLDELSESINJEKTIONER</b>
<b>Lægemiddel</b>	<b>Påbegynd injektion på den sidste dag af enten den aktuelle ART-behandling eller orale indledning (hvis den anvendes). Efter en måned bør endnu en injektion administreres.</b>	<b>To måneder efter den sidste opstartsinjektion og hver anden måned fremefter</b>
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

### *Doseringsanbefalinger ved skift fra månedlig injektion til injektion hver anden måned*

Patienter, der skifter fra en månedlig vedligeholdelsesinjektion til vedligeholdelsesinjektion hver anden måned, skal modtage én enkelt 600 mg intramuskulær injektion med cabotegravir én måned efter den sidste 400 mg vedligeholdelsesdosis med injektion og derefter 600 mg hver anden måned derefter.

### *Doseringsanbefalinger ved skift fra injektion hver anden måned til månedlige injektioner*

Patienter, der skifter fra en vedligeholdelsesinjektion hver anden måned til månedlig vedligeholdelsesinjektion, skal modtage én enkelt 400 mg intramuskulær injektion med cabotegravir 2 måneder efter den sidste 600 mg vedligeholdelsesdosis med injektion og derefter 400 mg månedligt.

### Manglende doser

Patienter, der ikke møder op til et planlagt injektionsbesøg, skal revurderes klinisk for at sikre korrekt fortsat behandling. Se tabel 4 og 5 for doseringsanbefalinger efter en manglende injektion.

### *Manglende månedlig injektion*

Hvis en patient planlægger at gå glip af et planlagt injektionsbesøg med mere end 7 dage, kan oral behandling (én 30 mg cabotegravir tablet og én 25 mg rilpivirin tablet én gang dagligt) anvendes som erstatning for op til 2 på hinanden følgende månedlige injektionsbesøg. Der er begrænsede data tilgængelige om oral erstatningsbehandling med anden fuldt suppressiv antiretroviral terapi (ART) (hovedsageligt INI-baseret), se pkt. 5.1. Ved oral behandling med en varighed på mere end to måneder anbefales et alternativt oralt regime.

Den første dosis oral behandling skal tages én måned (+/- 7 dage) efter den sidste injektionsdosis med Vocabria og rilpivirin. Injektionsdoseringen skal genoptages på samme dag som den orale dosering fuldføres, som anbefalet i tabel 4.

**Tabel 4 Doseringsanbefalinger for Vocabria injektionsvæske efter manglende injektioner eller oral behandling for patienter på månedlig injektionsdosering**

Tid siden sidste injektion	Anbefaling
≤2 måneder:	Fortsæt med den månedlige 400 mg injektionsplan hurtigst muligt.
>2 måneder:	Genstart patienten på en dosis på 600 mg, og fortsæt derefter med at følge den månedlige 400 mg injektionsplan.

### *Manglende 2 månedligt injektion*

Hvis en patient planlægger at gå glip af et planlagt Vocabria injektionsbesøg med mere end 7 dage, kan oral behandling (én 30 mg cabotegravir tablet og én 25 mg rilpivirin tablet én gang dagligt) anvendes som erstatning for ét 2-månedligt injektionsbesøg. Der er begrænsede data tilgængelige om oral erstatningsbehandling med anden fuldt suppressiv antiretroviral terapi (ART) (hovedsageligt INI-baseret), se pkt. 5.1. Ved oral behandling med en varighed på mere end to måneder anbefales et alternativt oralt regime.

Den første dosis oral behandling skal tages to måneder (+/- 7 dage) efter den sidste injektionsdosis med cabotegravir og rilpivirin. Injektionsdoseringen skal genoptages på samme dag som den orale dosering fuldføres, som anbefalet i tabel 5.

**Tabel 5 Vocabria doseringsanbefalinger for injektion efter manglende injektioner eller oral behandling for patienter på injektionsdosering hver anden måned**

Glemt injektionsbesøg	Tid siden sidste injektion	Anbefaling (alle injektioner er på 3 ml)
Injektion 2	≤2 måneder	Genoptag med 600 mg injektion hurtigst muligt og fortsæt derefter med injektionsplanen for dosering hver 2. måned.
	>2 måneder	Genstart patienten på en dosis på 600 mg, efterfulgt af endnu en 600 mg opstartsinjektion én måned senere. Følg derefter injektionsplanen for dosering hver 2. måned
Injektion 3 eller senere	≤3 måneder	Genoptag med 600 mg injektion hurtigst muligt og fortsæt derefter med injektionsplanen for dosering hver 2. måned.
	>3 måneder	Genstart patienten på en dosis på 600 mg, efterfulgt af endnu en 600 mg opstartsinjektion én måned senere. Følg derefter injektionsplanen for dosering hver 2. måned

### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Der er begrænsede data for anvendelse af cabotegravir hos patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min og ikke i dialyse [se pkt. 5.2]). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom, som er i nyresubstitutionsterapi. Da cabotegravir er mere end 99 % proteinbundet, forventes dialyse ikke at ændre eksponeringen for cabotegravir. Hvis cabotegravir administreres til en patient, der er i nyresubstitutionsterapi, skal det anvendes med forsigtighed.

#### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C, [se pkt. 5.2]). Hvis cabotegravir administreres til en patient med svært nedsat leverfunktion, skal det anvendes med forsigtighed.

#### *Pædiatrisk population*

Vocabrias sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Til intramuskulær anvendelse. Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet injektion i et blodkar.

Vocabria injektionsvæske skal administreres af en sundhedsperson. Se "Brugsvejledning" i indlægssedlen for anvisninger om administration. Følg omhyggeligt disse instruktioner, når du forbereder suspensionen til injektion for at undgå lækage.

Vocabria injektionsvæske skal altid administreres samtidig med rilpivirin injektionsvæske. Rækkefølgen af injektionerne er ikke vigtig. Produktinformationen for rilpivirin injektionsvæske bør konsulteres for anbefalet dosering.

Sundhedspersonerne skal ved administration af Vocabria injektionsvæske tage højde for patientens BMI (Body Mass Index) for at sikre, at kanylens længde er tilstrækkelig til at nå glutealmusklen.

Hold godt fast på hætteglasset og ryst det kraftigt i 10 sekunder. Vend hætteglasset på hovedet, og kontrollér resuspensionen. Den skal se ensartet ud. Hvis suspensionen ikke er ensartet, skal hætteglasset rystes igen. Det er normalt at se små luftbobler.

Injektionerne skal administreres i ventroglutealområdet (anbefales) eller dorsoglutealområdet.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af rifampicin, rifapentin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin eller phenobarbital (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### **Risiko for resistens efter seponering af behandling**

**For at minimere risikoen for at udvikle viral resistens er det vigtigt at opstarte et alternativt, fuldt suppresserende antiretroviralt regime inden for én måned efter den sidste injektion med Vocabria ved månedlig dosering og inden for to måneder efter den sidste injektion med Vocabria ved dosering hver anden måned.**

Ved formodning om virologisk svigt, skal et alternativt regime igangsættes hurtigst muligt.

## Langtidsvirkende egenskaber af Vocabria injektionsvæske

Restkoncentrationer af cabotegravir kan forblive i det systemiske kredsløb hos patienter i længere perioder (op til 12 måneder eller længere), og derfor bør læger tage højde for depotegenskaberne ved Vocabria injektionsvæske, når lægemidlet seponeres (se pkt. 4.5, 4.6, 4.7 og 4.9).

## Baseline faktorer forbundet med virologisk svigt

Inden regimet startes, skal det tages i betragtning, at multivariable analyser indikerer, at en kombination af mindst 2 af de følgende baseline-faktorer kan være forbundet med en øget risiko for virologisk svigt: arkiverede rilpivirinresistensmutationer, hiv-1-undertype A6/A1 eller BMI  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>. Tilgængelige data tyder på, at virologisk svigt forekommer oftere, når disse patienter behandles i henhold til hver anden måneds doseringsregime sammenlignet med det månedlige doseringsregime. Hos patienter med en ufuldstændig eller usikker behandlingsanamnese uden resistensanalyser før behandling, er forsigtighed i nærvær af enten BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> eller hiv-1 A6/A1-undertype berettiget (se pkt. 5.1).

## Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med integrasehæmmere inklusiv cabotegravir. Disse reaktioner var kendetegnet ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organ dysfunktion, herunder leverskader. Vocabria og andre formodede lægemidler skal straks seponeres, hvis der opstår tegn eller symptomer på overfølsomhed (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, orale læsioner, konjunktivitis, ansigtsødem, hepatitis, eosinofili eller angioødem). Den kliniske status, herunder niveauet af leveraminotransferaser bør overvåges, og passende behandling indledes (se pkt. 4.2, Langtidsvirkende egenskaber af Vocabria injektionsvæske, pkt. 4.8 og pkt. 5.1).

## Hepatotoksicitet

Der er rapporteret om hepatotoksicitet hos et begrænset antal patienter, der fik Vocabria med eller uden kendt eksisterende leversygdom (se pkt. 4.8). Administration af cabotegravir oral indledning blev anvendt i kliniske studier, som hjalp til at identificere patienter, som kunne være i risiko for hepatotoksicitet.

Monitorering af leverbiokemi anbefales, og behandling med Vocabria skal seponeres, hvis hepatotoksicitet mistænkes (se Langtidsvirkende egenskaber af Vocabria injektionsvæske).

## Co-infektion med HBV/HCV

Patienter med co-infektion med hepatitis B blev udelukket fra studier med Vocabria. Det kan ikke anbefales at initiere Vocabria til patienter med co-infektion med hepatitis B. Lægerne bør følge gældende behandlingsvejledninger for håndtering af hiv-infektion hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B-virus.

Der er begrænsede data tilgængelige om patienter med co-infektion med hepatitis C. Det anbefales at monitorere leverfunktionen hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis C.

## Interaktioner med lægemidler

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Vocabria injektionsvæske sammen med lægemidler, der kan reducere dets eksponering (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af Vocabria injektionsvæske og rifabutin frarådes (se pkt. 4.5).

## Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale

opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i forbindelse med immunrekonstitution. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og disse hændelser kan forekomme mange måneder efter initiering af behandling.

#### Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at Vocabria, eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling, ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer ved hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vocabria injektionsvæske er, i kombination med rilpivirin injektionsvæske, indiceret til behandling af hiv-1, og derfor skal produktinformationen for rilpivirin injektionsvæske konsulteres for associerede interaktioner.

#### Andre lægemidlers indvirkning på cabotegravirs farmakokinetik

Cabotegravir metaboliseres primært via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 og i mindre udstrækning via UGT1A9. Lægemidler, som er stærke induktorer af UGT1A1 eller UGT1A9, forventes at reducere plasmakoncentrationerne af cabotegravir, hvilket medfører manglende virkning (se pkt. 4.3 og tabel 6 nedenfor). Hos personer med beskeden UGT1A1-metabolisme, der repræsenterer en maksimal klinisk UGT1A1-hæmning, steg gennemsnitligt AUC,  $C_{max}$  og  $C_{tau}$  for oral cabotegravir med op til 1,5 gange. Virkningen af en UGT1A1-hæmmer kan være lidt mere udtalt, men i betragtning af sikkerhedsmargenerne for cabotegravir forventes denne stigning ikke at være klinisk relevant. Der er derfor ingen anbefalinger om dosisjustering for Vocabria ved tilstedeværelse af UGT1A1-hæmmere (f.eks. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP), men på grund af dets høje permeabilitet forventes ingen ændring i absorptionen ved samtidig administration med hverken P-gp eller BCRP-hæmmere.

#### Cabotegravirs indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

*In vivo* havde cabotegravir ingen indvirkning på midazolam, et cytokrom P450 (CYP) 3A4-substrat. Cabotegravir inducerede ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*.

*In vitro* hæmmede cabotegravir organiske aniontransportører (OAT)1 ( $IC_{50}=0,81 \mu m$ ) og OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu m$ ). Derfor anbefales forsigtighed ved samtidig dosering af lægemidler, der er OAT1/3-substrater og har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. methotrexat).

Vocabria og rilpivirin injektionsvæske er beregnet til brug som komplet regime til behandling af hiv-1-infektion og må ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv. Følgende information om lægemiddelinteraktioner med andre antiretrovirale lægemidler angives i tilfælde af, at Vocabria og rilpivirin injektionsvæske afbrydes og initiering af en alternativ antiviral behandling er nødvendig (se pkt. 4.4). På baggrund af *in vitro*- og klinisk lægemiddelinteraktionsprofil forventes cabotegravir ikke at ændre koncentrationen af andre antiretrovirale lægemidler, herunder proteasehæmmere, nukleosid revers transkriptasehæmmere, non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, integrasehæmmere, entryhæmmere eller ibalizumab.



Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med cabotegravir injektionsvæske. Lægemiddelinteraktionsdataene angivet i tabel 6 er indhentet fra studier med oral cabotegravir (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under koncentrations-tidskurven som "AUC", den observerede maksimumkoncentration som " $C_{max}$ " og koncentrationen ved slutningen af doseringsinterval som " $C_t$ ").

**Tabel 6 Lægemiddelinteraktioner**

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelfændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>Hiv-1-antiretrovirale lægemidler</i>		
Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer: Etravirin	Cabotegravir □ AUC □ 1 % $C_{max}$ □ 4 % $C_t$ □ 0 %	Etravirin ændrede ikke cabotegravirs plasmakoncentration i signifikant grad. Dosisjustering af Vocabria er ikke nødvendig ved initiering af injektioner efter brug af etravirin.
Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer: Rilpivirin	Cabotegravir □ AUC □ 12 % $C_{max}$ □ 5 % $C_t$ □ 14 %  Rilpivirin □ AUC □ 1 % $C_{max}$ □ 4 % $C_t$ □ 8 %	Rilpivirin ændrede ikke plasmakoncentrationen af cabotegravir signifikant. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vocabria injektionsvæske ved samtidig administration med rilpivirin.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir □	Metaboliske inducere kan nedsætte plasmakoncentrationen af cabotegravir signifikant. Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Cabotegravir □ AUC □ 59 % $C_{max}$ □ 6 %	Rifampicin nedsatte signifikant plasmakoncentrationen af cabotegravir, hvilket sandsynligvis medfører tab af terapeutisk virkning. Doseringsanbefalinger for samtidig administration af Vocabria og rifampicin er ikke fastlagt, og samtidig administration af Vocabria og rifampicin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir □	Rifapentin kan nedsætte plasmakoncentrationen af cabotegravir signifikant. Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir □ AUC □ 21 % $C_{max}$ □ 17 % $C_t$ □ 8 %	Rifabutin kan nedsætte plasmakoncentrationen af cabotegravir. Samtidig anvendelse bør undgås.
<i>Orale kontræptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og levonorgestrel (LNG)	EE □ AUC □ 2 % $C_{max}$ □ 8 % $C_t$ □ 0 %  LNG □ AUC □ 12 % $C_{max}$ □ 5 % $C_t$ □ 7 %	Cabotegravir ændrede ikke signifikant plasmakoncentrationen af ethinylestradiol og levonorgestrel i et klinisk relevant omfang. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontræptiva ved samtidig administration med Vocabria.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af cabotegravir til gravide kvinder. Vocabrias virkning på human graviditet er ikke kendt.

Cabotegravir var ikke teratogent i et forsøg med drægtige rotter og kaniner, men eksponeringer, der var højere end den terapeutiske dosis, udviste reproduktionstoksicitet hos dyr (se pkt. 5.3). Relevansen for human graviditet er ikke kendt.

Vocabria injektionsvæske kan ikke anbefales under graviditeten, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

Cabotegravir er blevet påvist i systemiske kredsløb i op til 12 måneder eller længere efter en injektion (se pkt. 4.4).

### Amning

På baggrund af dyredata forventes det, at cabotegravir udskilles i human mælk, selvom dette ikke er bekræftet hos mennesker. Cabotegravir kan være til stede i human mælk i op til 12 måneder eller længere efter den sidste injektion med cabotegravir.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om cabotegravirs indvirkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke nogen indvirkning af cabotegravir på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret svimmelhed, træthed og døsigthed under behandling med Vocabria injektionsvæske. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Vocabria injektionsvæske bør tages i betragtning ved overvejelse af patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger fra studier med månedlig dosering var reaktioner på injektionsstedet (op til 84 %), hovedpine (op til 12 %) og feber<sup>4</sup> (10 %).

De hyppigst rapporterede bivirkninger fra ATLAS-2M med dosering hver anden måned var reaktioner på injektionsstedet (76 %), hovedpine (7 %) og feber<sup>4</sup> (7 %).

### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, der er identificeret for cabotegravir eller rilpivirin, er anført i tabel 7 efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\square 1/100$  to  $<1/10$ ), ikke almindelig ( $\square 1/1.000$  til  $<1/100$ ), sjældent ( $\square 1/10.000$  til  $<1/1.000$ ), meget sjældent ( $<1/10.000$ ).

**Tabel 7 Tabel over bivirkninger<sup>1</sup>**

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Hyppighedskategori	Bivirkninger for Vocabria + rilpivirin-regime
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed*
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Depression Angst Unormale drømme Insomni
	Ikke almindelig	Selvmodsforsøg; selvmordstanker (særligt hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen)
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Døsighed Vasovagale reaktioner (som reaktion på injektioner)
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme Opkastning Mavesmerter <sup>2</sup> Flatulens Diarré
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt <sup>3</sup>
	Ikke almindelig	Nældefeber* Angioødem*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (smerte og ubehag, knuder, induration) Feber <sup>4</sup>
	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (hævelse, erytem, pruritus, blå mærker, varme, hæmatom) Træthed Asteni Utilpashed
	Ikke almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (cellulitis, absces, nedsat følesans eller følelseløshed, hæmoragi, misfarvning)
Undersøgelser	Almindelig	Vægtstigning
	Ikke almindelig	Forhøjede transaminaser Forhøjet bilirubin i blodet

<sup>1</sup> Hyppigheden af de identificerede bivirkninger er baseret på alle rapporterede hændelsesforekomster og er ikke begrænset til dem, der blev vurderet af investigatorene som værende i det mindste muligt relaterede til behandlingen.

<sup>2</sup> Abdominalmerter omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: abdomalsmerter, øvre abdomalsmerter.

<sup>3</sup> Udslæt omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, morbilliformt udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt.

<sup>4</sup> Feber omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: varmekølelse, forhøjet kropstemperatur. Størstedelen af pyreksi-hændelserne blev rapporteret inden for en uge efter injektionerne.

\*Se venligst pkt. 4.4.

Den overordnede sikkerhedsprofil, ved uge 96 og uge 124 i FLAIR-studiet, var i overensstemmelse med det der sås ved uge 48, uden nye identificerede sikkerhedsfund. I forlængelsesfasen af FLAIR-studiet, som indledte Vocabria og rilpivirine injektionsregimet med direkte til injektion, blev der ikke identificeret nogle nye sikkerhedsproblemer relateret til udeladelsen af den orale indledningsfase (se pkt. 5.1).

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Lokale reaktioner på injektionsstedet (ISR'er)*

Op til 1 % af forsøgspersonerne seponerede behandlingen med Vocabria plus rilpivirin på grund af ISR'er. Ved månedlig dosering rapporterede op til 84 % af patienterne reaktioner på injektionsstedet; ud af 30.393 injektioner blev der rapporteret 6.815 ISR'er. Ved dosering hver anden måned rapporterede 76 % af patienterne reaktioner på injektionsstedet; ud af 8.470 injektioner blev der rapporteret 2.507 ISR'er.

Reaktionernes sværhedsgrad var generelt let (grad 1, 70 %-75 % af forsøgspersonerne) eller moderat (grad 2, 27 %-36 % af forsøgspersonerne). 3-4 % af forsøgspersonerne fik svære ISR'er (grad 3). Medianvarigheden af de samlede ISR-hændelser var 3 dage. Procentdelen af forsøgspersoner, der rapporterede ISR'er faldt over tid.

#### *Vægtstigning*

Ved tidspunktet for uge 48 tog forsøgspersonerne, der deltog i studierne FLAIR og ATLAS og som fik Vocabria plus rilpivirin, som median 1,5 kg vægt på, og forsøgspersoner, der fortsatte deres igangværende antiretrovirale behandling (CAR) tog som median 1,0 kg på (sammenlagt analyse). I de individuelle studier FLAIR og ATLAS var medianen for vægtøgning i Vocabria plus rilpivirin-armene henholdsvis 1,3 kg og 1,8 kg, sammenlignet med 1,5 kg og 0,3 kg i CAR-armene.

På tidspunktet for uge 48 var median vægtøgning i ATLAS-2M i både Vocabria plus rilpivirin-armen med månedlig dosering og med dosering hver anden måned 1,0 kg.

#### *Ændringer i laboratoriekemi*

Der blev observeret små, ikke-progredierende stigninger i total bilirubin (uden klinisk gulsot) ved behandling med Vocabria plus rilpivirin. Disse ændringer anses ikke for klinisk relevante, da de sandsynligvis afspejler konkurrence mellem cabotegravir og ikke-konjugeret bilirubin om en fælles udskillelsesvej (UGT1A1).

Der blev observeret stigninger i transaminaser (ALAT/ASAT) hos forsøgspersoner, der fik Vocabria plus rilpivirin i kliniske studier. Disse stigninger blev primært tilskrevet akut viral hepatitis. Nogle få forsøgspersoner på oral behandling fik stigninger i transaminaser, som kunne tilskrives formodet lægemiddelrelateret hepatotoksicitet; disse ændringer var reversible ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Forhøjede lipaser blev observeret under kliniske forsøg med Vocabria plus rilpivirin; Grad 3 og 4 stigninger i lipase forekom ved en højere forekomst med Vocabria plus rilpivirin sammenlignet med CAR. Disse forhøjelser var generelt asymptomatiske og førte ikke til Vocabria plus rilpivirin seponering. Et tilfælde af dødelig pancreatitis med grad 4 lipase og andre mulige bidragende faktorer (inklusive anamnese med pancreatitis) er blevet rapporteret i studiet ATLAS-2M, hvor årsagssammenhængen til injektionsregimet ikke kunne udelukkes.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med Vocabria. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

Cabotegravir er kendt for i høj grad at være proteinbundet i plasma; derfor er det usandsynligt, at dialyse kan hjælpe til at fjerne lægemidlet fra kroppen. Ved håndtering af overdosering med Vocabria injektionsvæske skal der tages højde for den forlængede eksponering for lægemidlet efter en injektion.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, integrasehæmmer, ATC-kode: J05AJ04.

#### Virkningsmekanisme

Cabotegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde til det aktive sted på integrasen og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Cabotegravir udviste antiviral aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv-1 med gennemsnitlig koncentration af cabotegravir, der er nødvendige for at reducere viral replikation med 50 procent ( $EC_{50}$ ) værdier på 0,22 nM i de mononukleære celler i det perifere blod (PBMC'er), 0,74 nM i 293T-celler og 0,57 nM i MT-4-celler. Cabotegravir viste antiviral aktivitet i cellekultur mod et panel af 24 kliniske hiv-1-isolater (tre i hver gruppe af M-clader A, B, C, D, E, F og G, og 3 i gruppe O) med  $EC_{50}$ -værdier varierende fra 0,02 nM til 1,06 nM for hiv-1. Cabotegravir  $EC_{50}$ -værdier mod tre kliniske hiv-2-isolater varierende fra 0,10 nM til 0,14 nM. Der er ingen tilgængelige data hos patienter med hiv-2.

##### *Antiviral aktivitet i kombination med andre lægemidler*

Ingen lægemidler med naturlig anti-hiv-aktivitet var antagonistiske over for cabotegravirs antiretrovirale aktivitet (der blev udført *in vitro*-vurderinger i kombination med rilpivirin, lamivudin, tenofovir og emtricitabin).

##### *Resistens in vitro*

Isolation fra vildtype hiv-1 og aktivitet mod resistente stammer: Der blev ikke observeret virus med >10 gange stigning (fold change= FC) i cabotegravir  $EC_{50}$  i løbet af den 112 dages overførsel af stamme IIIB. Følgende integrase (IN)-mutationer fremkom efter passage af vildtype hiv-1 (med T124A-polymorfisme) ved tilstedeværelse af cabotegravir: Q146L (FC interval på 1,3-4,6), S153Y (FC interval på 2,8-8,4) og I162M (FC =2,8). Som bemærket ovenfor er detektion af T124A selektion af præeksisterende minoritetsvariant, der ikke har nogen differentiell følsomhed over for cabotegravir. Der blev ikke selekteret nogen aminosyresubstitutioner i integraseregionen ved overførsel af vildtype hiv-1 NL-432 ved tilstedeværelse af 6,4 nM cabotegravir til og med dag 56.

Blandt de multiple mutanter blev den højeste FC observeret med mutanter, der indeholdt Q148K eller Q148R. E138K/Q148H resulterede i et 0,92-gange fald i følsomhed over for cabotegravir, men E138K/Q148R resulterede i et 12-gange fald i følsomhed, og E138K/Q148K resulterede i et 81-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. G140C/Q148R og G140S/Q148R resulterede i et henholdsvis 22- og 12-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. Mens N155H ikke ændrede følsomheden over for cabotegravir, resulterede N155H/Q148R i et 61-gange fald i følsomhed over for cabotegravir.

Andre multiple mutanter, som resulterede i et FC mellem 5 og 10, er: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

#### *Resistens in vivo*

Antallet af forsøgspersoner, som opfyldte kriterierne for konstateret virologisk svigt (Confirmed Virologic Failure (CVF)) var lavt på tværs af de sammenlagte FLAIR- og ATLAS-studier. I den sammenlagte analyse var 7 CVF'er på cabotegravir plus rilpivirin (7/591, 1,2 %) og 7 CVF'er på det aktuelle antiretrovirale regime (7/591, 1,2 %). De tre CVF'er på cabotegravir plus rilpivirin i FLAIR med resistensdata havde Subtype A1. Derudover havde 2 ud af 3 CVF'er integrasehæmmerresistensrelateret substitution Q148R, som fremkom under behandlingen, mens én af de tre havde G140R med nedsat fænotypisk følsomhed over for cabotegravir. Alle tre CVF'er bar én rilpivirinresistensrelateret substitution: K101E, E138E/A/K/T eller E138K, og to af de tre udviste nedsat fænotypisk følsomhed over for rilpivirin. De 3 CVF'er i ATLAS havde subtype A, A1 og AG. Én af de tre CVF'er bar den INI-resistensrelaterede substitution N155H ved svigt med nedsat cabotegravir fænotypisk følsomhed. Alle tre CVF'er bar én rilpivirinresistensrelateret substitution ved svigt: E138A, E138E/K eller E138K og udviste nedsat fænotypisk følsomhed over for rilpivirin. Hos to af disse tre CVF'er blev de rilpivirinresistensrelaterede substitutioner, som blev observeret ved svigt, også observeret ved baseline i PBMC hiv-1-DNA. Den syvende CVF (FLAIR) fik aldrig nogen injektion.

Substitutionerne, der var relateret til resistens over for langtidsvirkende injektion med cabotegravir, som blev observeret i de sammenlagte ATLAS- og FLAIR-studier, var G140R (n=1), Q148R (n=2) og N155H (n=1).

I ATLAS-2M-studiet opfyldte 10 forsøgspersoner CVF-kriterierne til og med uge 48: 8 forsøgspersoner (1,5 %) i Q8W-armen og 2 forsøgspersoner (0,4 %) i Q4W-armen. Otte forsøgspersoner opfyldte CVF-kriterierne ved eller før tidspunktet for uge 24.

Ved baseline i Q8W-armen havde 5 forsøgspersoner rilpivirinresistensrelaterede mutationer i form af Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A eller E138E/A og én forsøgsperson havde cabotegravirresistensmutation, G140G/R (ud over ovenstående Y188Y/F/H/L-rilpivirinresistensrelateret mutation). På tidspunktet for det formodede virologiske svigt (SVF-tidspunktet) i Q8W-armen, havde 6 forsøgspersoner rilpivirinresistensrelaterede mutationer, og heraf havde 2 forsøgspersoner tilføjelse af K101E og 1 forsøgsperson havde en tilføjelse af E138E/K fra baseline til SVF-tidspunktet. FC for rilpivirin lå over det biologiske afskæringspunkt for 7 forsøgspersoner og varierede fra 2,4 til 15. Fem af de seks forsøgspersoner med rilpivirinresistensrelateret substitution havde også INSTI-resistensrelaterede substitutioner, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI-substitution, L74I, blev set hos 4/7 forsøgspersoner. Integrasegenotype- og fænotypeanalysen svigtede for én forsøgsperson, og cabotegravirfænotypen var utilgængelig for en anden. FC'er for Q8W-forsøgspersonerne varierede fra 0,6 til 9,1 for cabotegravir, 0,8 til 2,2 for dolutegravir og 0,8 til 1,7 for bictegravir.

I Q4W-armen havde ingen af forsøgspersonerne nogen rilpivirin eller INSTI-resistensrelaterede substitutioner ved baseline. Én forsøgsperson havde NNRTI-substitutionen, G190Q, i kombination med NNRTI-polymorfismen, V189I. På SVF-tidspunktet havde én forsøgsperson rilpivirinresistensrelaterede mutationer under behandlingen, K101E + M230L og den anden beholdt G190Q + V189I NNRTI-substitutionerne med tilføjelse af V179V/I. Begge forsøgspersoner udviste nedsat fænotypisk følsomhed over for rilpivirin. Begge forsøgspersoner havde også INSTI-resistensrelaterede mutationer, enten Q148R + E138E/K eller N155N/H ved SVF og 1 forsøgsperson havde nedsat følsomhed over for cabotegravir. Ingen af forsøgspersonerne havde INSTI-substitutionen, L74I. FC'er for Q4W-forsøgspersonerne var 1,8 og 4,6 for cabotegravir, 1,0 og 1,4 for dolutegravir og 1,1 og 1,5 for bictegravir.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden af Vocabria plus rilpivirin er blevet evalueret i to fase III randomiserede, aktivt kontrollerede, åbne non-inferioritets- og multicenterstudier med parallelle arme, FLAIR (studie

201584) og ATLAS (studie 201585). Den primære analyse blev udført, efter alle forsøgspersoner fuldførte deres uge 48-besøg eller udgik af studiet før tid.

*Virologisk supprimerede patienter (på tidligere dolutegravirbaseret regime i 20 uger)*

I FLAIR modtog 629 hiv-1-inficerede forsøgspersoner, der var naive overfor antiretroviral behandling (ART), et dolutegravirintegrase-strand transfer-hæmmer (INSTI)-holdigt regime i 20 uger (enten dolutegravir/abacavir/lamivudin eller dolutegravir plus 2 andre nukleosid revers transkriptasehæmmere, hvis forsøgspersonerne var HLA-B\*5701-positive). Forsøgspersoner, som var virologisk supprimerede (hiv-1-RNA <50 kopier pr. ml, n=566), blev derefter randomiseret (1:1) til at modtage enten Vocabria plus rilpivirin-regimet eller at forblive på det aktuelle antiretrovirale regime (CAR). De forsøgspersoner, der blev randomiseret til at modtage Vocabria plus rilpivirin-regimet, initierede behandlingen med oral indledningsdosis bestående af én 30 mg Vocabria tablet plus én 25 mg rilpivirin tablet dagligt i mindst 4 uger, efterfulgt af behandling med Vocabria injektion (måned 1: 600 mg injektionsvæske, måned 2 og herefter: 400 mg injektionsvæske) plus rilpivirin injektionsvæske (måned 1: 900 mg injektionsvæske, måned 2 og herefter: 600 mg injektionsvæske) hver måned i yderligere 44 uger. Dette studie blev forlænget til 96 uger.

*Virologisk supprimerede patienter (stabile på tidligere ARV-behandling i mindst 6 måneder)*

I ATLAS blev 616 hiv-1-inficerede, ART-erfarne, virologisk supprimerede (i mindst 6 måneder) forsøgspersoner (hiv-1-RNA <50 kopier pr. ml) randomiseret (1:1) og fik enten Vocabria plus rilpivirin-regimet eller forblev på CAR-regimet. De forsøgspersoner, der blev randomiseret til at modtage Vocabria plus rilpivirin-regimet, initierede behandlingen med oral indledningsdosis bestående af én 30 mg Vocabria tablet plus én 25 mg rilpivirin tablet dagligt i mindst 4 uger, efterfulgt af behandling med Vocabria injektion (måned 1: 600 mg injektionsvæske, måned 2 og herefter: 400 mg injektionsvæske) plus rilpivirin injektionsvæske (måned 1: 900 mg injektionsvæske, måned 2 og herefter: 600 mg injektionsvæske) hver måned i yderligere 44 uger. I ATLAS fik 50 %, 17 % og 33 % af forsøgspersonerne henholdsvis en NNRTI, PI eller INI som tredjebehandlingslægemiddelklasse ved baseline inden randomiseringen, og dette var ens i alle behandlingsarme.

*Sammenlagte data*

Ved baseline i den sammenlagte analyse, for Vocabria plus rilpivirin-armen, var forsøgspersonernes medianalder 38 år, 27 % var kvinder, 27 % var ikke-hvide, 1 % var ≥65 år, og 7 % havde CD4+-celletal under 350 celler pr. mm<sup>3</sup>; disse karakteristika var de samme i behandlingsarmene.

Det primære endepunkt for begge studier var andelen af forsøgspersoner med hiv-1-RNA ≥50 kopier/ml i plasma ved uge 48 (Snapshot-algoritme for ITT-E-populationen).

I en sammenlagt analyse af de to hovedstudier var Vocabria plus rilpivirin non-inferiørt over for CAR hvad angår andelen af forsøgspersoner, der havde plasma-hiv-1-RNA ≥50 c/ml (henholdsvis 1,9 % og 1,7 %) i uge 48. Den justerede behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin og CAR (0,2; 95 % CI: -1,4, 1,7) for den sammenlagte analyse opfyldte non-inferioritetskriteriet (øvre grænse for 95 % CI under 4 %).

Det primære endepunkt og andre resultater fra uge 48, herunder resultater efter væsentlige baselinefaktorer, for FLAIR og ATLAS er vist i tabel 8 og 9.

**Tabel 8 Virologiske resultater af randomiseret behandling i FLAIR og ATLAS efter 48 uger (Snapshot-analyse)**

	FLAIR		ATLAS		Sammenlagte 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 $\geq$ 50 kopier/ml <sup>†</sup> (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	-0,4 (-2,8;2,1)		0,7 (-1,2;2,5)		0,2 (-1,4;1,7)	
Hiv-1-RNA <50 kopier/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,4 (-3,7;4,5)		-3,0 (-6,7;0,7)		-1,4 (-4,1;1,4)	
Ingen virologiske data i uge 48-vinduet (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<b>Årsager</b>						
Udgik af studiet/lægemedel seponeret pga. bivirkning eller dødsfald (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Udgik af studiet/lægemedel seponeret af andre årsager (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Manglende data i vinduets forløb, men fortsatte i studiet (%)	0	0	0	0	0	0

\* Justeret for stratificeringsfaktorer ved baseline.

<sup>†</sup> Omfatter forsøgspersoner, som udgik på grund af manglende virkning, og som blev udgik, mens de ikke var supprimerede.

N=Aantal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe, CI = konfidensinterval, CAR = aktuelt antiviralt regime.

**Tabel 9 Andel af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA  $\geq$ 50 kopier/ml i uge 48 for væsentlige baselinefaktorer (Snapshot-resultater)**

Baselinefaktorer		Sammenlagte data fra FLAIR og ATLAS	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
<b>CD4+ (celler/mm<sup>3</sup>) ved baseline</b>	<350	0/42	2/54 (3,7)
	□ 350 til <500	5/120 (4,2)	0/117
	□ 500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
<b>Køn</b>	Mand	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinde	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
<b>Race</b>	Hvid	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Sort/afrikansk amerikaner	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiat/andet	0/52	0/48
<b>BMI</b>	<30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	$\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
<b>Alder (år)</b>	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	□ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)



<b>Antiviral behandling ved baseline ved randomisering</b>	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI'er	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI=body mass index

PI=Proteasenhæmmer

INI=Integrasenhæmmer

NNRTI=Non-nukleosid revers transkriptasenhæmmer

I FLAIR- og ATLAS-studierne var behandlingsforskellene på tværs af baselinekarakteristika (CD4+-antal, køn, race, BMI, alder, tredjebehandlingslægemiddelklasse ved baseline) sammenlignelige.

#### *Uge 96 FLAIR*

I FLAIR-studiet forblev resultaterne i uge 96 konsistente med resultaterne i uge 48. Andelen af forsøgspersoner med plasma-hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml i Vocabria plus rilpivirin (n=283) og CAR (n=283) var henholdsvis 3,2 % og 3,2 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin og CAR [0,0; 95 % CI: -2.9, 2.9]). Andelen af forsøgspersoner med plasma-hiv-1-RNA  $< 50$  c/ml i Vocabria plus rilpivirin og CAR var henholdsvis 87 % og 89 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin og CAR [-2,8; 95 % CI: -8.2, 2.5]).

#### *Uge 124 FLAIR direkte til injektion overfor oral indledning*

I FLAIR-studiet blev sikkerhed og virkning vurderet ved uge 124, for patienter som valgte at skifte (ved uge 100) fra abacavir/dolutegravir/lamivudine til Vocabria plus rilpivirin i forlængelsesfasen. Deltagerne blev givet muligheden for at skifte med eller uden en oral indledningsfase, hvilket resulterede i en gruppe med oral indledningsfase (OLI/Oral Lead-In) (n=121) og en gruppe med direkte til injektion (DTI/Direct To Injection) (n=111).

Ved uge 124 var andelen af personer med hiv-1-RNA  $\geq 50$  kopier/ml henholdsvis 0,8 % og 0,9 % for gruppen med oral indledning og gruppen med direkte til injektion. De virologiske undertrykkelsesrater (hiv-1-RNA  $< 50$  c/ml) var sammenlignelige i både OLI (93,4 %) og DTI (99,1 %) grupperne.

#### *Dosering hver 2. måned*

##### *Virologisk supprimerede patienter (stabile på tidligere ARV-behandling i mindst 6 måneder)*

Sikkerhed og virkning af Vocabria injektionsvæske, som indgives hver anden måned, er blevet evalueret i et fase IIIb randomiseret, åbent non-inferioritets- og multicenterstudie med parallelle arme, ATLAS-2M (207966). Den primære analyse blev udført, efter alle forsøgspersoner fuldførte deres uge 48-besøg eller udgik af studiet før tid.

I ATLAS-2M blev 1.045 hiv-1-inficerede, ART-erfarne, virologisk supprimerede forsøgspersoner randomiseret (1:1) og fik et injektionsregime med Vocabria plus rilpivirin, som blev administreret enten hver anden måned eller månedligt. De forsøgspersoner, der indledningsvis var på ikke-cabotegravir/rilpivirin-behandling, fik oral indledningsbehandling, der omfattede én 30 mg cabotegravir plus én 25 mg rilpivirin tablet dagligt i mindst 4 uger. Forsøgspersoner randomiseret til månedlige injektioner med Vocabria (måned 1: 600 mg injektionsvæske, måned 2 og herefter: 400 mg injektionsvæske) og rilpivirin injektionsvæske (måned 1: 900 mg injektionsvæske, måned 2 og herefter: 600 mg injektionsvæske) modtog behandling i yderligere 44 uger. Forsøgspersoner, der blev randomiseret til injektioner med Vocabria hver anden måned (600 mg injektionsvæske i måned 1, 2, 4 og hver anden måned derefter) og injektioner med rilpivirin (900 mg injektionsvæske i måned 1, 2, 4 og hver anden måned derefter), modtog behandling i yderligere 44 uger. Før randomisering modtog 63 %, 13 % og 24 % af forsøgspersonerne Vocabria plus rilpivirin i henholdsvis 0 uger, 1 til 24 uger og  $> 24$  uger.

Ved baseline var forsøgspersonernes medianalder 42 år, 27 % var kvinder, 27 % var ikke-hvide, 4 % var  $\geq 65$  år og 6 % havde et antal af CD4+-celler, der var under 350 celler pr. mm<sup>3</sup>; disse karakteristika var de samme i behandlingsarmene.

Det primære endepunkt i ATLAS-2M var andelen af forsøgspersoner med et plasma-hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml i uge 48 (Snapshot-algoritme for ITT-E-populationen).

I ATLAS-2M var Vocabria og rilpivirin administreret hver anden måned non-inferiørt over for Vocabria og rilpivirin administreret hver måned hvad angår andelen af forsøgspersoner, der havde plasma-hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml (henholdsvis 1,7 % og 1,0 %) i uge 48. Den justerede behandlingsforskel mellem Vocabria og rilpivirin administreret hver anden måned og hver måned (0,8; 95 % CI: -0,6, 2,2) opfyldte non-inferioritetskriteriet (øvre grænse for 95 % CI under 4 %).

**Tabel 10 Virologiske resultater af randomiseret behandling i ATLAS-2M efter 48 uger (Snapshot-analyse)**

Baselinefaktorer	Dosering hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dosering (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
Hiv-1-RNA $\geq 50$ kopier/ml <sup>†</sup> (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,8 (-0,6;2,2)	
Hiv-1-RNA $< 50$ kopier/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,8 (-2,1;3,7)	
Ingen virologiske data i uge 48-vinduet	21 (4,0)	29 (5,5)
Årsager:		
Udgik af studiet pga. bivirkning eller dødsfald (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Udgik af studiet af andre årsager (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Fortsatte i studiet, men manglende data i vinduets forløb (%)	0	0

\* Justeret for stratificeringsfaktorer ved baseline.

<sup>†</sup> Omfatter forsøgspersoner, som udgik på grund af manglende virkning, og som udgik, mens de ikke var suppresserede.

N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe, CI = konfidensinterval, CAR = aktuelt antiviralt regime.

**Tabel 11 Andel af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA  $\geq 50$  kopier/ml i uge 48 for væsentlige baselinefaktorer (Snapshot-resultater).**

Baselinefaktorer		Antal hiv-1-RNA $\geq 50$ c/ml/totalt vurderede (%)	
		Dosering hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dosering (Q4W)
CD4+-celleantal (celler/mm <sup>3</sup> ) ved baseline	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 til <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	$\geq 500$	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Køn	Mand	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinde	5/137 (3,5)	0/143
Race	Hvid	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ikke-hvid	4/152 (2,6)	0/130

Baselinefaktorer	Antal hiv-1-RNA $\geq 50$ c/ml/totalt vurderede (%)	
	Dosering hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dosering (Q4W)
Sort/afrikansk amerikaner	4/101 (4,0)	0/90
	Ikke-sort/afrikansk amerikaner	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0,7)
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5,3)
Alder (år)	<35	4/137 (2,9)
	35 til <50	3/242 (1,2)
	$\geq 50$	2/143 (1,4)
Tidligere eksponering CAB/RPV	Ingen	5/327 (1,5)
	1-24 uger	3/69 (4,3)
	>24 uger	1/126 (0,8)

BMI=body mass index

I ATLAS-2M-studiet var behandlingsforskellene på det primære endepunkt på tværs af baselinekarakteristika (CD4+-lymfocytaltal, køn, race, BMI, alder og tidligere eksponering for cabotegravir/rilpivirin) ikke kliniske betydningsfulde.

Effektresultaterne ved uge 96 er i overensstemmelse med resultaterne af det primære endepunkt ved uge 48. Vocabria plus rilpivirin-injektioner administreret hver anden måned er non-inferiørt over for Vocabria og rilpivirin administreret hver måned. Andelen af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml ved uge 96 i Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned (n = 522) og Vocabria plus rilpivirin månedlig dosering (n = 523) var henholdsvis 2,1 % og 1,1 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og månedlig dosering [1,0; 95 % CI: -0,6, 2,5]). Andelen af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA <50 c/ml ved uge 96 i Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og Vocabria plus rilpivirin månedlig dosering var henholdsvis 91 % og 90,2 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og månedlig dosering [0,8; 95 % CI: -2,8, 4,3]).

Effektresultaterne ved uge 152 er i overensstemmelse med resultaterne af det primære endepunkt ved uge 48 og ved uge 96. Vocabria plus rilpivirin-injektioner administreret hver anden måned er non-inferiørt over for Vocabria og rilpivirin administreret hver måned. I en ITT-analyse var andelen af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml ved uge 152 i Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned (n = 522) og Vocabria plus rilpivirin månedlig dosering (n = 523) henholdsvis 2,7 % og 1,0 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og månedlig dosering [1,7; 95 % CI: 0,1, 3,3]). I en ITT-analyse var andelen af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA <50 c/ml ved uge 152 i Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og Vocabria plus rilpivirin månedlig dosering henholdsvis 87 % og 86 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og månedlig dosering [1,5; 95 % CI: -2,6, 5,6]).

#### Post-hoc-analyser

Multivariable analyser af poolede fase 3-studier (ATLAS gennem 96 uger, FLAIR gennem 124 uger og ATLAS-2M gennem 152 uger), undersøgte indflydelsen af forskellige faktorer på risikoen for CVF. Baseline faktoranalysen (BFA) undersøgte baseline virale og deltagerkarakteristika og

doseringsregime, og den multivariable analyse (MVA) inkluderede baselinefaktorerne og inkorporerede post-baseline forudsagte plasmalægemiddelkoncentrationer på CVF ved brug af regressionsmodellering med en variabel udvælgelsesprocedure. Efter i alt 4291 person-år var den ujusterede CVF-incidensrate 0,54 pr. 100 person-år; 23 CVF'er blev rapporteret (1,4 % af 1651 individer i disse studier).

De BFA påviste rilpivirin-resistensmutationer (incidensratio IRR = 21,65,  $p < 0,0001$ ), hiv-1-subtype A6/A1 (IRR = 12,87,  $p < 0,0001$ ) og body mass index (IRR = 1,09 pr. 1 enhedsstigning,  $p = 0,04$ ; IRR = 3,97 eller  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0,01$ ) var forbundet med CVF. Andre variabler, herunder Q4W- eller Q8W-dosering, kvindeligt køn eller CAB/INSTI-resistensmutationer, havde ingen signifikant sammenhæng med CVF. En kombination af mindst 2 af følgende væsentlige baseline-faktorer var forbundet med en øget risiko for CVF: rilpivirin-resistensmutationer, hiv-1 subtype A6/A1 eller BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (se tabel 12).

**Tabel 12 Virologiske resultater af de væsentlige baselinefaktorer for rilpivirin resistensmutationer, subtype A6/A1<sup>1</sup> og BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$**

Baselinefaktorer (antal)	Virologiske succeser (%) <sup>2</sup>	Bekræftet virologisk svigt (%) <sup>3</sup>
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) <sup>4</sup>
$\geq 2$	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) <sup>5</sup>
TOTAL (95 % konfidensinterval)	1231/1431 (86,0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1431 (1,6) <sup>6</sup> (1,0 %, 2,4 %)

<sup>1</sup> Hiv-1-subtype A1- eller A6-klassifikation baseret på Los Alamos National Library-panel fra hiv Sequence database (juni 2020)

<sup>2</sup> Baseret på FDA's Snapshot-algoritme for RNA  $< 50$  kopier/ml, ved uge 48 for ATLAS, ved uge 124 for FLAIR, ved uge 152 for ATLAS-2M.

<sup>3</sup> Defineret som to på hinanden følgende målinger af hiv-RNA  $\geq 200$  kopier/ml

<sup>4</sup> Positiv prædiktiv værdi (PPV)  $< 2$  %; negativ prædiktiv værdi (NPV) 98,5 %; sensitivitet 34,8 %; specificitet 71,9 %

<sup>5</sup> PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; sensitivitet 47,8 %; specificitet 96,7 %

<sup>6</sup> Analysedatasæt med alle ikke-manglende kovariater for baselinefaktorer (ud af i alt 1651 individer)

Hos patienter med mindst to af disse risikofaktorer, var andelen af forsøgspersoner, der havde CVF, højere end observeret hos patienter med ingen eller én risikofaktor, med CVF identificeret hos 6/24 patienter [25,0 %, 95 % CI (9,8 %, 46,7 %)] behandlet med hver 2. månedes doseringsregime og 5/33 patienter [15,2 %, 95 % CI (5,1 %, 31,9 %)] behandlet med det månedlige doseringsregime.

#### Oral erstatningsbehandling med anden ART

En retrospektiv sikkerhedsanalyse af pooled data fra 3 kliniske studier (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/studie 200056), omfattede 29 personer som modtog oral erstatningsbehandling af median-varighed på 59 dage (25. og 75. percentiler 53-153) med anden ART end Vocabria plus rilpivirin (alternativ oral erstatningsbehandling) under behandling med Vocabria plus rilpivirin langtidsvirkende (LA) intramuskulære (i.m.) injektioner. Median-alderen for forsøgspersonerne var 32 år, 14 % var kvinder, 31 % var ikke-hvide, 97 % modtog en integrasehæmmer (INI)-baseret behandling til alternativ oral erstatning, 41 % modtog en NNRTI som en del af deres alternative orale erstatningsbehandling (herunder rilpivirin i 11/12 tilfælde) og 62 % modtog en NRTI. Tre forsøgspersoner trak sig fra studiet under oral erstatningsbehandling eller kort efter oral erstatningsbehandling af ikke-sikkerhedsmæssige årsager. Størstedelen af forsøgspersonerne ( $\geq 96$  %) opretholdt virologisk suppression (plasma hiv-1 RNA  $< 50 \text{ c/ml}$ ). Under erstatningsbehandling med alternativ oral erstatning og i perioden efter alternativ oral erstatningsbehandling (op til 2 Vocabria + rilpivirin-injektioner efter oral erstatningsbehandling), blev der ikke observeret tilfælde af CVF (plasma hiv-1 RNA  $> 200 \text{ c/ml}$ ).

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vocabria injektionsvæske i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv-1-infektion.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cabotegravirs farmakokinetik er omtrent den samme hos raske og hiv-inficerede forsøgspersoner. Den farmakokinetiske variabilitet af cabotegravir er moderat til høj. Blandt hiv-inficerede forsøgspersoner, der deltog i fase III-studier varierede inter-individ-C<sub>v</sub>% for C<sub>tau</sub> fra 39 til 48 %. Højere variabilitet mellem forsøgspersonerne, der varierede fra 41 % til 89 %, blev observeret med enkelt dosis-administration af langtidsvirkende cabotegravir injektionsvæske.

**Tabel 13 Farmakokinetiske parametre efter oral cabotegravir én gang dagligt og initiering, månedlig og hver anden måned fortsættelse af intramuskulære injektioner**

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk middel (5., 95. percentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (µg•t/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Oral indledning <sup>c</sup>	30 mg én gang dagligt	145 (93,5;224)	8,0 (5,3;11,9)	4,6 (2,8;7,5)
Initial injektion <sup>d</sup>	600 mg i.m. Initial dosis	1.591 (714;3.245)	8,0 (5,3;11,9)	1,5 (0,65;2,9)
Månedlig injektion <sup>e</sup>	400 mg i.m. Månedligt	2.415 (1.494;3.645)	4,2 (2,5;6,5)	2,8 (1,7;4,6)
Injektion hver 2. måned <sup>e</sup>	600 mg i.m. hver 2. måned	3.764 (2.431;5.857)	4,0 (2,3;6,8)	1,6 (0,8;3,0)

<sup>1</sup> Farmakokinetiske (PK) parameterværdier var baseret på individuelle post-hoc-estimer fra farmakokinetiske populationsmodeller for patienter i FLAIR og ATLAS for det månedlige regime og i ATLAS-2M for regimet med injektioner hver anden måned.

<sup>b</sup> tau er doseringsinterval: 24 timer for oral administration; 1 måned for månedligt og 2 måneder for hver anden måned i.m. injektioner af injicerbar depotsuspension.

<sup>c</sup> Oral indledning farmakokinetiske parameterværdier repræsenterer steady-state.

<sup>d</sup> Initial injektion C<sub>max</sub>-værdier afspejler primært oral dosering, da den initiale injektion blev administreret på samme dag som den sidste orale dosis. AUC (0-tau) og C<sub>tau</sub>-værdierne afspejler imidlertid den initiale injektion. Ved indgivelse uden OLI (DTI n= 110), var det observerede geometriske gennemsnit (5., 95. percentil) CAB C<sub>max</sub> (1 uge efter den initiale injektion) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) og CAB C<sub>tau</sub> var 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

<sup>e</sup> Farmakokinetiske parameterværdier for injektion månedligt og hver anden måned repræsenterer data fra uge 48.

## Absorption

Cabotegravir injektionsvæske udviser absorptionsbegrænset (flip-flop) kinetik, hvilket skyldes langsom absorption fra glutealmusklen til det systemiske kredsløb, som resulterer i vedvarende plasmakoncentrationer. Efter en enkelt intramuskulær dosis er cabotegravirkoncentrationer i plasma detekterbare på første dag og stiger gradvist til maksimal plasmakoncentration med en median T<sub>max</sub> på 7 dage. Cabotegravir er blevet påvist i plasma i op til 52 uger eller længere efter administration af en enkelt injektion. Farmakokinetisk steady-state opnås efter 44 uger.

Stigninger i eksponering for cabotegravir i plasma, som er proportionel med eller lidt under proportionel med dosis efter enkelt og gentaget i.m. injektion af doser, der varierer fra 100 til 800 mg.

## Fordeling

Cabotegravir er i høj grad bundet (>99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Efter administration af orale tabletter var det gennemsnitlige tilsyneladende orale fordelingsvolumen (V<sub>z</sub>/F) i plasma 12,3 l. Hos mennesker er det centrale fordelingsvolumen for cabotegravir i plasma V<sub>c</sub>/F

estimeret til 5,27 l og det perifere fordelingsvolumen  $V_p/F$  til 2,43 l. Disse volumenestimerer, sammen med antagelsen af høj biotilgængelighed, tyder på nogen fordeling af cabotegravir til det ekstracellulære rum.

Cabotegravir er påvist i genitalorganerne hos kvinder og mænd. Median cervikalt og vaginalt væv:plasma-forhold varierede fra 0,16 til 0,28 og median rektalt væv:plasma-forhold var  $\leq 0,08$  efter en enkelt 400 mg intramuskulær injektion (i.m.) 4, 8 og 12 uger efter dosering.

Cabotegravir er påvist i cerebrospinalvæsken (CSF). Hos hiv-inficerede forsøgspersoner, der fik et regime bestående af cabotegravir injektionsvæske plus rilpivirin injektionsvæske, var forholdet mellem cabotegravir CSF og plasmakoncentration [median (interval)] (n=16) 0,003 (interval: 0,002 til 0,004) én uge efter en steady-state langtidsvirkende cabotegravir (Q4W eller Q8W) injektionsvæske. I overensstemmelse med terapeutiske cabotegravirkoncentrationer i CSF, var CSF hiv-1-RNA (n=16)  $< 50$  c/ml hos 100 % og  $< 2$  c/ml hos 15/16 (94 %) af forsøgspersonerne. På samme tidspunkt var plasma-hiv-1-RNA (n=18)  $< 50$  c/ml hos 100 % og  $< 2$  c/ml hos 12/18 (66,7 %) af forsøgspersonerne.

*In vitro* var cabotegravir ikke substrat for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk kationtransportør (OCT1).

### Biotransformation

Cabotegravir metaboliseres primært af UGT1A1 med en mindre UGT1A9-komponent. Cabotegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma og repræsenterer  $> 90$  % af totalt radioaktivt kulstof i plasma. Efter oral administration til mennesker elimineres cabotegravir primært gennem metabolisme; renal elimination af uomdannet cabotegravir er lav ( $< 1$  % af dosen). 47 % af den samlede orale dosis udskilles som uomdannet cabotegravir i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet lægemiddel eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til igen at danne modersubstansen i tarmlumen. Cabotegravir blev observeret at være til stede i prøver af duodenal galde. Glukuronidmetabolitten var også til stede i nogle, men ikke alle prøver af duodenal galde. 27 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen, primært som glukuronidmetabolit (75 % af radioaktivitet i urinen, 20 % af den samlede dosis).

Cabotegravir er ikke en klinisk relevant hæmmer af følgende enzymer og transportører: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, galdesalttransportpumpen (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug og toksinekstrusionstransportør (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug-resistensprotein (MRP) 2 eller MRP4.

### Elimination

Cabotegravirs gennemsnitlige tilsyneladende halveringstid i den terminale fase er absorptionsratebegrænset og estimeres at være 5,6 til 11,5 uger efter en enkelt dosis via i.m. injektion. Den signifikant længere tilsyneladende halveringstid sammenlignet med oralt afspejler elimination fra injektionsstedet til det systemiske kredsløb. Den tilsyneladende  $CL/F$  var 0,151 l/t.

### Linearitet/non-linearitet

Eksposering for CAB i plasma stiger proportionelt med eller lidt under proportionelt med dosis efter enkelt og gentaget i.m. injektion af doser, der varierer fra 100 til 800 mg.

### Polymorfismer

I en metaanalyse af forsøg med raske og hiv-inficerede forsøgspersoner havde hiv-inficerede forsøgspersoner med UGT1A1-genotyper, der giver dårlig cabotegravirmetabolisme, en 1,2 gange middeltigning i steady-state cabotegravir AUC,  $C_{max}$  og  $C_{tabu}$  efter administration af langtidsvirkende injektionsvæske sammenlignet med forsøgspersoner med genotyper, der var forbundet med normal

metabolisering via UGT1A1. Disse ændringer anses ikke for klinisk relevante. Dosisjustering er ikke nødvendig hos personer med UGT1A1-polymorfismer.

### Særlige patientpopulationer

#### *Køn*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at køn ikke havde nogen klinisk relevant virkning på cabotegravir-eksponeringen, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet på baggrund af køn.

#### *Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at race ikke havde nogen klinisk relevant virkning på cabotegravir-eksponeringen, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet på baggrund af race.

#### *BMI (Body Mass Index)*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at race ikke havde nogen klinisk relevant virkning på cabotegravir-eksponeringen, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet på baggrund af BMI.

#### *Ældre*

Farmakokinetiske populationsanalyser af cabotegravir viste, at alder ikke havde nogen klinisk relevant virkning på cabotegravir-eksponering. Farmakokinetiske data for cabotegravir hos personer >65 år er begrænsede.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med svært nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min og ikke i dialyse) og tilsvarende raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til svært nedsat nyrefunktion (ikke i dialyse). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter i dialyse.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med moderat nedsat leverfunktion og tilsvarende raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) på cabotegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Karcinogenese og mutagenese

Cabotegravir var ikke mutagent eller klastogent i tests udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnavere. Cabotegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter.

### Reproduktionstoksikologiske studier

Der blev ikke observeret nogen indvirkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter, som blev behandlet med cabotegravir i orale doser op til 1.000 mg/kg/dag (>20 gange eksponeringen hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis).

I et embryoføtal udviklingsstudie var der ingen negative indvirkninger på udviklingen efter oral administration af cabotegravir til drægtige kaniner op til en maternel toksisk dosis på 2.000 mg/kg/dag (0,66 gange eksponeringen hos mennesker ved den maksimalt anbefalede humane dosis [MRHD]) eller til drægtige rotter ved doser op til 1.000 mg/kg/dag (>30 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD). Hos rotter blev der observeret ændringer i føtal vækst (reduceret legemsvægt) ved 1.000 mg/kg/dag. Studier med drægtige rotter viste, at cabotegravir krydser placenta og kan detekteres i føtal væv.

I præ- og postnatale (PPN) studier med rotter inducerede cabotegravir reproducerbart en forsinket indtræden af fødslen og en stigning i antallet af dødfødsler og neonatal mortalitet ved 1.000 mg/kg/dag (>30 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD). Ved en lavere dosis på 5 mg/kg/dag (cirka 10 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD) blev cabotegravir ikke forbundet med forsinket fødsel eller neonatal mortalitet. I kanin- og rottestudier var der ingen indvirkning på overlevelse, når fostrene blev født ved kejsersnit. På grund af eksponeringsratioen er relevansen for mennesker ikke kendt.

#### Toksicitet efter gentagne doser

Virkingen af daglig behandling med høje doser af cabotegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (26 uger) og hos aber (39 uger). Der var ingen lægemiddelrelaterede bivirkninger hos rotter eller aber, der fik cabotegravir oralt ved doser op til henholdsvis 1.000 mg/kg/dag eller 500 mg/kg/dag.

I et toksicitetsstudie med aber på 14 dage og 28 dage blev gastrointestinale (GI) bivirkninger (vægttab, opkastninger, løs/vandig fæces og moderat til svær dehydrering) observeret og skyldtes lokal lægemiddeladministration og ikke systemisk toksicitet.

I et 3-måneders studie hos rotter, hvor cabotegravir blev administreret ved månedlig subkutan (s.c.) injektion (op til 100 mg/kg/dosis), månedlig i.m. injektion (op til 75 mg/kg/dosis) eller ugentlig s.c. injektion (100 mg/kg/dosis) blev der ikke noteret bivirkninger og ingen ny målorgantoksicitet (ved eksponeringer >30 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD på 400 mg i.m. dosis).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)  
Polysorbat 20 (E432)  
Macrogol (E1521)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnet hætteglas

3 år

#### Opbevaringstid for suspension i sprøjte

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 2 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal suspensionen, når den er trukket op i sprøjten, anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

#### Uåbnet hætteglas

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.  
Må ikke nedfryses.



## Suspension i sprøjte

Vedrørende opbevaringsforhold efter første åbning af produktet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration**

#### 400 mg (2 ml hætteglas)

Brunt 2 ml hætteglas af type I med brombutyl gummiprop og en grå aluminiumsforsegling med et mørkegråt fliplåg i plast.

Hver pakning indeholder: 1 hætteglas (400 mg), 1 gradueret sprøjte (steril, engangsbrug med volumetriske markeringer for hver 0,2 ml), 1 hætteglasadaptor og 1 injektionskanyle (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½"]).

#### 600 mg (3 ml hætteglas)

Brunt 3 ml hætteglas af type I med brombutyl gummiprop og en grå aluminiumsforsegling med et orange fliplåg i plast.

Hver pakning indeholder: 1 hætteglas (600 mg), 1 gradueret sprøjte (steril, engangsbrug med volumetriske markeringer for hver 0,2 ml), 1 hætteglasadaptor og 1 injektionskanyle (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½"]).

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Udførlige anvisninger for brug og håndtering af Vocabria injektionsvæske findes i indlægssedlen (se Brugsvejledning).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. december 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vocabria 30 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder cabotegravnatrium svarende til 30 mg cabotegravir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 155 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvide, ovale, filmovertrukne tabletter (cirka 8,0 mm x 14,3 mm), præget med "SV CTV" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Vocabria tabletter er sammen med rilpivirin tabletter indiceret til kortvarig behandling af infektion med human immundefekt virus type 1 (hiv-1) hos voksne, som er virologisk suppresserede (hiv-1-RNA <50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uden aktuel eller tidligere evidens for viral resistens over for, og intet tidligere virologisk svigt med, midler af NNRTI- og INI-klassen (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1) til:

- oral indledning til vurdering af tolerabilitet af Vocabria og rilpivirin før administration af langtidsvirkende injektion med cabotegravir plus langtidsvirkende injektion med rilpivirin.
- oral behandling til voksne, som går glip af planlagt dosering med cabotegravir injektionsvæske plus rilpivirin injektionsvæske.

### 4.2 Dosering og administration

Vocabria skal ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Vocabria tabletter er indiceret til kortvarig behandling af hiv i kombination med rilpivirin tabletter, og derfor skal produktinformationen for rilpivirin tabletter konsulteres for den anbefalede dosering.

**Før start med Vocabria skal sundhedspersonne nøje udvælge patienter, som er indforstået med den nødvendige månedlige injektionsplan, samt rådgive patienterne om vigtigheden af at overholde de planlagte doseringsbesøg, således at viral suppression opretholdes og risikoen for viral rebound og potentiel udvikling af resistens ved glemte doser reduceres (se pkt. 4.4).**

Læge og patient kan beslutte at bruge cabotegravir-tabletter som oral indledning, inden påbegyndelse af Vocabria injektion for at vurdere tolerabilitet over for cabotegravir (se tabel 1) eller kan gå direkte til Vocabria injektioner (se cabotegravir injektion produktresuméet).

## Dosering

### *Voksne*

#### Oral indledning

Når tabletterne anvendes til oral indledning skal Vocabria tabletter tages sammen med rilpivirin tabletter i cirka én måned (mindst 28 dage) for at vurdere tolerabiliteten over for cabotegravir og rilpivirin (se pkt. 4.4). Der skal tages én Vocabria 30 mg tablet sammen med én rilpivirin 25 mg tablet én gang dagligt.

**Tabel 1            Anbefalet doseringsplan hos voksne patienter**

	<b>ORAL INDLEDNING</b>
<b>Lægemiddel</b>	<b>Måned 1</b>
Vocabria	30 mg én gang dagligt
Rilpivirin	25 mg én gang dagligt

#### *Oral dosering for glemte injektioner af cabotegravir.*

Hvis en patient planlægger at gå glip af et planlagt injektionsbesøg med mere end 7 dage, kan oral behandling (én 30 mg Vocabria tablet og én 25 mg rilpivirin tablet én gang dagligt) anvendes som erstatning for op til 2 på hinanden følgende månedlige injektionsbesøg eller ét besøg ved dosering hver anden måned. Der er begrænsede data tilgængelige om oral erstatningsbehandling med anden fuldt suppressiv antiretroviral terapi (ART) (hovedsageligt INI-baseret), se pkt. 5.1. Ved oral behandling med en varighed på mere end to måneder anbefales et alternativt oralt regime.

Den første dosis oral behandling skal tages én måned (+/- 7 dage) efter den sidste injektionsdosis med cabotegravir og rilpivirin til patienter, der får månedlige injektioner. For patienter, der doseres hver anden måned, skal den første dosis af oral behandling tages 2 måneder (+/- 7 dage) efter de sidste injektionsdoser af cabotegravir og rilpivirin. Injektionsdoseringen skal genoptages på samme dag som den orale dosering fuldføres.

#### Manglende doser

Hvis patienten glemmer en dosis Vocabria tabletter, skal patienten tage den manglende dosis så hurtigt som muligt, forudsat at den næste dosis ikke skal tages inden for 12 timer. Hvis den næste dosis skal tages inden for 12 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot genoptage den sædvanlige doseringsplan.

Hvis en patient kaster op inden for 4 timer efter at have taget Vocabria tabletter, skal patienten tage en anden Vocabria tablet. Hvis en patient kaster op mere end 4 timer efter at have taget Vocabria tabletter, behøver patienten ikke tage en anden dosis Vocabria før næste regelmæssigt planlagte dosis.

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Der er begrænsede data om anvendelse af cabotegravir hos patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min og ikke i dialyse [se pkt. 5.2]). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom, som er i nyresubstitutionsterapi. Da cabotegravir er mere end 99 % proteinbundet, forventes dialyse ikke at ændre eksponeringen for cabotegravir. Hvis cabotegravir administreres til en patient, der er i nyresubstitutionsterapi, skal det anvendes med forsigtighed.

### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C [se pkt. 5.2]). Hvis cabotegravir administreres til en patient med svært nedsat leverfunktion, skal det anvendes med forsigtighed.

### *Pædiatrisk population*

Vocabrias sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Oral anvendelse.

Vocabria tabletter kan tages med eller uden mad. Når de tages samtidig med rilpivirin tabletter, skal Vocabria tabletter tages sammen med et måltid.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af rifampicin, rifapentin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin eller phenobarbital (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Baseline faktorer forbundet med virologisk svigt

Inden regimet startes, skal det tages i betragtning, at multivariable analyser indikerer, at en kombination af mindst 2 af følgende baseline-faktorer kan være forbundet med en øget risiko for virologisk svigt: arkiverede rilpivirinresistensmutationer, hiv-1-undertype A6/A1 eller BMI  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>. Tilgængelige data tyder på, at virologisk svigt forekommer oftere, når disse patienter behandles i henhold til hver anden måneds doseringsregime sammenlignet med det månedlige doseringsregime. Hos patienter med en ufuldstændig eller usikker behandlingsanamnese uden resistensanalyser før behandling, er forsigtighed i nærvær af enten BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> eller hiv-1 A6/A1-undertype berettiget (se pkt. 5.1).

#### Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med integrasehæmmere inklusiv cabotegravir. Disse reaktioner var kendetegnet ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organ dysfunktion, herunder leverskader. Vocabria og andre formodede lægemidler skal straks seponeres, hvis der opstår tegn eller symptomer på overfølsomhed (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, orale læsioner, konjunktivitis, ansigtsødem, hepatitis, eosinofili eller angioødem). Den kliniske status, herunder niveauet af leveraminotransferaser bør overvåges, og passende behandling indledes (se pkt. 4.2, pkt. 4.8 og 5.1).

#### Hepatotoksicitet

Der er rapporteret om hepatotoksicitet hos et begrænset antal patienter, der fik Vocabria med eller uden kendt eksisterende leversygdom (se pkt. 4.8). Administration af cabotegravir oral indledning blev anvendt i kliniske studier, som hjælp til at identificere patienter, som kunne være i risiko for at få hepatotoksicitet.

Monitorering af leverbiokemi anbefales, og behandling med Vocabria skal seponeres, hvis hepatotoksicitet mistænkes.

### Co-infektion med HBV/HCV

Patienter med co-infektion med hepatitis B blev udelukket fra studier med Vocabria. Det kan ikke anbefales at initiere Vocabria til patienter med co-infektion med hepatitis B. Lægerne bør følge gældende behandlingsvejledninger for håndtering af hiv-infektion hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B-virus.

Der er begrænsede data tilgængelige om patienter med co-infektion med hepatitis C. Det anbefales at monitorere leverfunktionen hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis C.

### Interaktioner med lægemidler

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Vocabria tabletter sammen med lægemidler, der kan reducere dets eksponering (se pkt. 4.5).

Det anbefales, at polyvalente kationholdige antacida tages mindst 2 timer før og 4 timer efter indtagelse af Vocabria tabletter (se pkt. 4.5).

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i forbindelse med immunrekonstitution. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og disse hændelser kan forekomme mange måneder efter initiering af behandling.

### Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at Vocabria, eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling, ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer ved hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vocabria tabletter er, i kombination med rilpivirin tabletter, indiceret til behandling af hiv-1, derfor skal produktinformationen for rilpivirin tabletter konsulteres for associerede interaktioner.

### Andre lægemidlers indvirkning på cabotegravirs farmakokinetik

Cabotegravir metaboliseres primært via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 og i mindre udstrækning via UGT1A9. Lægemidler, som er stærke induktorer af UGT1A1 eller UGT1A9, forventes at reducere plasmakoncentrationerne af cabotegravir, hvilket medfører manglende virkning (se pkt. 4.3 og tabel 2 nedenfor). Hos personer med beskeden UGT1A1-metabolisme, der

repræsenterer en maksimal klinisk UGT1A1-hæmning, steg gennemsnitligt AUC,  $C_{max}$  og  $C_{tau}$  for oral cabotegravir med op til 1,5 gange (se pkt. 5.2). Virkningen af en UGT1A1-hæmmer kan være lidt mere udtalt, men i betragtning af sikkerhedsmargenerne for cabotegravir forventes denne stigning ikke at være klinisk relevant.

Der er derfor ingen anbefalinger om dosisjustering for Vocabria ved tilstedeværelse af UGT1A1-hæmmere (f.eks. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP), men på grund af dets høje permeabilitet forventes ingen ændring af absorptionen ved samtidig administration med hverken P-gp eller BCRP-hæmmere.

#### Cabotegravirs indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

*In vivo* havde cabotegravir ingen indvirkning på midazolam, et cytokrom P450 (CYP) 3A4-substrat. Cabotegravir inducerede ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*.

*In vitro* hæmmede cabotegravir de organiske aniontransportere (OAT) 1 ( $IC_{50}=0,81 \mu\text{m}$ ) og OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu\text{m}$ ). Derfor anbefales forsigtighed ved samtidig dosering af lægemidler, der er OAT1/3-substrater og har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. methotrexat).

På baggrund af *in vitro*- og kliniske lægemiddelinteraktionsprofil forventes cabotegravir ikke at ændre koncentrationen af andre anti-retrovirale lægemidler, herunder proteasehæmmere, nukleosid revers transkriptasehæmmere, non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, integrasehæmmere, entryhæmmere og ibalizumab.

Lægemiddelinteraktionsdataene angivet i tabel 2 er indhentet fra studier med oral cabotegravir (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under koncentrations-tidskurven som "AUC", den observerede maksimumkoncentration som " $C_{max}$ " og koncentrationen ved slutningen af doseringsinterval som " $C_{\tau}$ ").

**Tabel 2 Lægemiddelinteraktioner**

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>Hiv-1-antiretrovirale lægemidler</i>		
Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer: Etravirin	Cabotegravir □ AUC □ 1 % $C_{max}$ □ 4 % $C_{\tau}$ □ 0 %	Etravirin ændrede ikke cabotegravirs plasmakoncentration i signifikant grad. Dosisjustering af Vocabria tabletter er ikke nødvendig.
Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer: Rilpivirin	Cabotegravir □ AUC □ 12 % $C_{max}$ □ 5 % $C_{\tau}$ □ 14 %  Rilpivirin □ AUC □ 1 % $C_{max}$ □ 4 % $C_{\tau}$ □ 8 %	Rilpivirin ændrede ikke plasmakoncentrationen af cabotegravir signifikant. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vocabria tabletter ved samtidig administration med rilpivirin.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir □	Metaboliske inducere kan nedsætte plasmakoncentrationen af cabotegravir signifikant; samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

<i>Antacida</i>		
Antacida (f.eks. magnesium, aluminium eller calcium)	Cabotegravir <input type="checkbox"/>	Samtidig administration af antacidatilskud har potentiale til at reducere den orale absorption af cabotegravir og er ikke undersøgt. Det anbefales, at antacidaprodukter, der indeholder polyvalente kationer, administreres mindst 2 timer før eller 4 timer efter oral Vocabria (se pkt. 4.4).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Cabotegravir <input type="checkbox"/> AUC <input type="checkbox"/> 59 % C <sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 6 %	Rifampicin nedsatte signifikant plasmakoncentrationen af cabotegravir, hvilket sandsynligvis medfører tab af terapeutisk virkning. Doseringsanbefalinger for samtidig administration af Vocabria og rifampicin er ikke fastlagt, og samtidig administration af Vocabria og rifampicin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir <input type="checkbox"/>	Rifapentin kan nedsætte plasmakoncentrationen af cabotegravir signifikant; samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir <input type="checkbox"/> AUC <input type="checkbox"/> 21 % C <sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 17 % C <sub>t</sub> <input type="checkbox"/> 8 %	Rifabutin ændrede ikke cabotegravirs plasmakoncentration i signifikant grad. Det er ikke nødvendigt at justere dosis. Før initiering af oral cabotegravirbehandling skal produktinformationen for cabotegravir injektionsvæske konsulteres, hvad angår samtidig brug med rifabutin.
<i>Orale kontræceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og levonorgestrel (LNG)	EE <input type="checkbox"/> AUC <input type="checkbox"/> 2 % C <sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 8 % C <sub>t</sub> <input type="checkbox"/> 0 %  LNG <input type="checkbox"/> AUC <input type="checkbox"/> 12 % C <sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 5 % C <sub>t</sub> <input type="checkbox"/> 7 %	Cabotegravir ændrede ikke signifikant plasmakoncentrationen af ethinylestradiol og levonorgestrel i et klinisk relevant omfang. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontræceptiva ved samtidig administration med Vocabria tabletter.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af cabotegravir til gravide kvinder. Vocabrias virkning på human graviditet er ikke kendt.

Cabotegravir var ikke teratogent i et forsøg med drægtige rotter og kaniner, men eksponeringer, der var højere end den terapeutiske dosis, udviste reproduktionstoksicitet hos dyr (se pkt. 5.3). Relevansen for human graviditet er ikke kendt.

Vocabria tabletter kan ikke anbefales under graviditeten, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

### Amning

På baggrund af dyredata forventes det, at cabotegravir udskilles i human mælk, selvom dette ikke er bekræftet hos mennesker.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om cabotegravirs indvirkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke nogen indvirkning af cabotegravir på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret svimmelhed, træthed og døsighed under behandling med Vocabria. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og Vocabrias bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger fra studier med månedlig dosering var hovedpine (op til 12 %) og feber<sup>4</sup> (10 %).

De hyppigst rapporterede bivirkninger fra ATLAS-2M med dosering hver anden måned, og som af investigatoren blev anset som årsagsbeslægtede, var hovedpine (7 %) og feber<sup>4</sup> (7 %).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, der er identificeret for cabotegravir og rilpivirin, er anført i tabel 3 efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\square 1/100$  to  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\square 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\square 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 3**      **Tabel over bivirkninger<sup>1</sup>**

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Hyppighedskategori	Bivirkninger for Vocabria + rilpivirin-regime
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed*
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Depression Angst Unormale drømme Insomni
	Ikke almindelig	Selvmodsforsøg; selvmordstanker (særligt hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen)
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Døsighed
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme Opkastning Mavesmerter <sup>2</sup> Flatulens Diarré



Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatotoksicitet
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt <sup>3</sup>
	Ikke almindelig	Nældefeber* Angioødem*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Feber <sup>4</sup>
	Almindelig	Træthed Asteni Utilpashed
Undersøgelser	Almindelig	Vægtstigning
	Ikke almindelig	Forhøjede transaminaser Forhøjet bilirubin i blodet

<sup>1</sup> Hyppigheden af de identificerede bivirkninger er baseret på alle rapporterede hændelsesforekomster og er ikke begrænset til dem, der blev vurderet af investigatorene som værende i det mindste muligt relaterede til behandlingen.

<sup>2</sup> Abdominal smerter omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-term: øvre abdominalsmerter.

<sup>3</sup> Udslæt omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, morbilliformt udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt.

<sup>4</sup> Feber omfatter følgende grupperede foretrukne MedDRA-termer: varmefølelse, forhøjet kropstemperatur. Størstedelen af pyreksi-hændelserne blev rapporteret inden for en uge efter injektionerne.

\*Venligst se pkt. 4.4.

Den overordnede sikkerhedsprofil ved uge 96 og uge 124 i FLAIR-studiet, var i overensstemmelse med det der sås ved uge 48, uden nogle nye identificerede sikkerhedsfund. I forlængelsesfasen af FLAIR-studiet, som indledte CAB LA + RPV LA-regimet med direkte til injektion, blev der ikke identificeret nogle nye sikkerhedsproblemer relateret til udeladelsen af den orale indledningsfase (se pkt. 5.1)

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Vægtstigning*

Ved tidspunktet for uge 48 tog forsøgspersonerne, der deltog i studierne FLAIR og ATLAS og som fik Vocabria plus rilpivirin, som median 1,5 kg vægt på, og forsøgspersoner, der fortsatte deres igangværende antiretrovirale behandling (CAR) tog som median 1,0 kg på (sammenlagt analyse). I de individuelle studier FLAIR og ATLAS var medianen for vægtøgning i Vocabria plus rilpivirin-armene henholdsvis 1,3 kg og 1,8 kg, sammenlignet med 1,5 kg og 0,3 kg i CAR-armene.

På tidspunktet for uge 48 var median vægtøgning i ATLAS-2M i både Vocabria plus rilpivirin-armen med månedlig dosering og med dosering hver anden måned 1,0 kg.

#### *Ændringer i laboratoriekemi*

Der blev observeret små, ikke-progredierende stigninger i total bilirubin (uden klinisk gulsot) ved behandling med Vocabria plus rilpivirin. Disse ændringer anses ikke for klinisk relevante, da de sandsynligvis afspejler konkurrence mellem cabotegravir og ikke-konjugeret bilirubin om en fælles udskillelsesvej (UGT1A1).

Der blev observeret stigninger i transaminaser (ALAT/ASAT) hos forsøgspersoner, der fik Vocabria plus rilpivirin i kliniske studier. Disse stigninger blev primært tilskrevet akut viral hepatitis. Nogle få forsøgspersoner på oral behandling fik stigninger i transaminaser, som kunne tilskrives formodet

lægemiddelrelateret hepatotoksicitet; disse ændringer var reversible ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Forhøjede lipaser blev observeret under kliniske forsøg med Vocabria plus rilpivirin; Grad 3 og 4 stigninger i lipase forekom ved en højere forekomst med Vocabria plus rilpivirin sammenlignet med CAR. Disse forhøjelser var generelt asymptomatiske og førte ikke til Vocabria plus rilpivirin seponering. Et tilfælde af dødelig pancreatitis med grad 4 lipase og mulige andre bidragende faktorer (inklusive anamnese med pancreatitis) er blevet rapporteret i studiet ATLAS-2M, hvor årsagssammenhængen til injektionsregimet ikke kunne udelukkes.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med Vocabria. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

Cabotegravir er kendt for i høj grad at være proteinbundet i plasma; derfor er det usandsynligt, at dialyse kan hjælpe til at fjerne lægemidlet fra kroppen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, integrasehæmmer, ATC-kode: J05AJ04

#### Virkningsmekanisme

Cabotegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde til det aktive sted på integrasen og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Cabotegravir udviste antiviral aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv-1 med gennemsnitlig koncentration af cabotegravir, der er nødvendige for at reducere viral replikation med 50 procent ( $EC_{50}$ ) værdier på 0,22 nM i de mononukleære celler i det perifere blod (PBMC'er), 0,74 nM i 293T-celler og 0,57 nM i MT-4-celler. Cabotegravir viste antiviral aktivitet i cellekultur mod et panel af 24 kliniske hiv-1-isolater (tre i hver gruppe af M-clader A, B, C, D, E, F og G, og 3 i gruppe O) med  $EC_{50}$ -værdier varierende fra 0,02 nM til 1,06 nM for hiv-1. Cabotegravir  $EC_{50}$ -værdier mod tre kliniske hiv-2-isolater varierende fra 0,10 nM til 0,14 nM. Der er ingen tilgængelige data hos patienter med hiv-2.

##### *Antiviral aktivitet i kombination med andre antivirale lægemidler*

Ingen lægemidler med naturlige anti-hiv-aktivitet var antagonistiske over for cabotegravirs antiretrovirale aktivitet (der blev udført *in vitro*-vurderinger i kombination med rilpivirin, lamivudin, tenofovir og emtricitabin).

##### *Resistens in vitro*

Isolation fra vildtype hiv-1 og aktivitet mod resistente stammer: Der blev ikke observeret virus med

>10 gange stigning (Fold change= FC) i cabotegravir EC<sub>50</sub> i løbet af den 112 dages overførsel af stamme IIB. Følgende integrase (IN)-mutationer fremkom efter passage af vildtype hiv-1 (med T124A-polymorfisme) ved tilstedeværelse af cabotegravir: Q146L (FC interval på 1,3-4,6), S153Y (FC interval på 2,8-8,4) og I162M (FC=2,8). Som bemærket ovenfor er detektion af T124A selektion af præeksisterende minoritetsvariant, der ikke har nogen differentiell følsomhed over for cabotegravir. Der blev ikke selekteret nogen aminosyresubstitutioner i integraseregionen ved overførsel af vildtype hiv-1 NL-432 ved tilstedeværelse af 6,4 nM cabotegravir til og med dag 56.

Blandt de multiple mutanter blev den højeste FC observeret med mutanter, der indeholdt Q148K eller Q148R E138K/Q148H resulterede i et 0,92-gange fald i følsomhed over for cabotegravir, men E138K/Q148R resulterede i et 12-gange fald i følsomhed, og E138K/Q148K resulterede i et 81-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. G140C/Q148R og G140S/Q148R resulterede i et henholdsvis 22- og 12-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. Mens N155H ikke ændrede følsomheden over for cabotegravir, resulterede N155H/Q148R i et 61-gange fald i følsomhed over for cabotegravir. Andre multiple mutanter, som resulterede i et FC mellem 5 og 10, er: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

#### *Resistens in vivo*

Antallet af forsøgspersoner, som opfyldte kriterierne for konstateret virologisk svigt (Confirmed Virologic Failure (CVF)) var lavt på tværs af de sammenlagte FLAIR- og ATLAS-studier. I den sammenlagte analyse var 7 CVF'er på cabotegravir plus rilpivirin (7/591, 1,2 %) og 7 CVF'er på det akutte antiretrovirale regime (7/591, 1,2 %). De tre CVF'er på cabotegravir plus rilpivirin i FLAIR med resistensdata havde Subtype A1. Derudover havde 2 ud af 3 CVF'er integrasehæmmerresistensrelateret substitution Q148R, som fremkom under behandlingen, mens én af de tre havde G140R med nedsat fænotypisk følsomhed over for cabotegravir. Alle tre CVF'er bar én rilpivirinresistensrelateret substitution: K101E, E138E/A/K/T eller E138K, og to af de tre udviste nedsat fænotypisk følsomhed over for rilpivirin. De 3 CVF'er i ATLAS havde subtype A, A1 og AG. Én af de tre CVF'er bar den INI-resistensrelaterede substitution N155H ved svigt med nedsat cabotegravir fænotypisk følsomhed. Alle tre CVF'er bar én rilpivirinresistensrelateret substitution ved svigt: E138A, E138E/K eller E138K og udviste nedsat fænotypisk følsomhed over for rilpivirin. Hos to af disse tre CVF'er blev de rilpivirinresistensrelaterede substitutioner, som blev observeret ved svigt, også observeret ved baseline i PBMC hiv-1-DNA. Den syvende CVF (FLAIR) fik aldrig nogen injektion.

Substitutionerne, der var relateret til resistens over for langtidsvirkende injektion med cabotegravir, som blev observeret i de sammenlagte ATLAS- og FLAIR-studier, var G140R (n=1), Q148R (n=2) og N155H (n=1).

I ATLAS-2M-studiet opfyldte 10 forsøgspersoner CVF-kriterierne til og med uge 48: 8 forsøgspersoner (1,5 %) i Q8W-armen og 2 forsøgspersoner (0,4 %) i Q4W-armen. Otte forsøgspersoner opfyldte CVF-kriterierne ved eller før tidspunktet for uge 24.

Ved baseline i Q8W-armen havde 5 forsøgspersoner rilpivirinresistensrelaterede mutationer i form af Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A eller E138E/A og 1 forsøgsperson havde cabotegravirresistensmutation, G140G/R (ud over ovenstående Y188Y/F/H/L rilpivirinresistensrelateret mutation). På tidspunktet for det formodede virologiske svigt (SVF-tidspunktet) i Q8W-armen, havde 6 forsøgspersoner rilpivirinresistensrelaterede mutationer, og heraf havde 2 forsøgspersoner tilføjelse af K101E og 1 forsøgsperson havde en tilføjelse af E138E/K fra baseline til SVF-tidspunktet. FC for rilpivirin lå over det biologiske afskæringspunkt for 7 forsøgspersoner og varierede fra 2,4 til 15. Fem af de seks forsøgspersoner med rilpivirinresistensrelateret substitution havde også INSTI-resistensrelaterede substitutioner, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI-substitution, L74I, blev set hos 4/7 forsøgspersoner. Integrasegenotype- og fænotypeanalysen svigtede for én forsøgsperson, og cabotegravirfænotypen var utilgængelig for en anden. FC'er for Q8W-forsøgspersonerne varierede fra 0,6 til 9,1 for cabotegravir, 0,8 til 2,2 for dolutegravir og 0,8 til 1,7 for bictegravir.

I Q4W-armen havde ingen af forsøgspersonerne nogen rilpivirin eller INSTI-resistensrelaterede substitutioner ved baseline. Én forsøgsperson havde NNRTI-substitutionen, G190Q, i kombination med NNRTI-polymorfismen, V189I. På SVF-tidspunktet havde én forsøgsperson rilpivirinresistensrelaterede mutationer under behandlingen, K101E + M230L og den anden beholdt G190Q + V189I NNRTI-substitutionerne med tilføjelse af V179V/I. Begge forsøgspersoner udviste nedsat fænotypisk følsomhed over for rilpivirin. Begge forsøgspersoner havde også INSTI-resistensrelaterede mutationer, enten Q148R + E138E/K eller N155N/H ved SVF og 1 forsøgsperson havde nedsat følsomhed over for cabotegravir. Ingen af forsøgspersonerne havde INSTI-substitutionen, L74I. FC'er for Q4W-forsøgspersonerne var 1,8 og 4,6 for cabotegravir, 1,0 og 1,4 for dolutegravir og 1,1 og 1,5 for bictegravir.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af Vocabria plus rilpivirin er blevet evalueret i to fase III randomiserede, aktivt kontrollerede, åbne non-inferioritets- og multicenterstudier med parallelle arme, FLAIR (studie 201584) og ATLAS (studie 201585). Den primære analyse blev udført, efter alle forsøgspersoner fuldførte deres uge 48-besøg eller udgik af studiet før tid.

#### *Virologisk supprimerede patienter (på tidligere dolutegravirbaseret regime i 20 uger)*

I FLAIR modtog 629 hiv-1-inficerede forsøgspersoner, der var naive overfor antiretroviral behandling (ART) et dolutegravirintegrase-strand transfer-hæmmer (INSTI)-holdigt regime i 20 uger (enten dolutegravir/abacavir/lamivudin eller dolutegravir plus 2 andre nukleosid revers transkriptasehæmmere, hvis forsøgspersonerne var HLA-B\*5701-positive). Forsøgspersoner, som var virologisk supprimerede (hiv-1-RNA <50 kopier pr. ml, n=566), blev derefter randomiseret (1:1) til at modtage enten Vocabria plus rilpivirin-regimet eller at forblive på det aktuelle antiretrovirale regime (CAR). De forsøgspersoner, der blev randomiseret til at modtage Vocabria plus rilpivirin-regimet, initierede behandlingen med oral indledningbehandling bestående af én 30 mg Vocabria tablet plus én 25 mg rilpivirin tablet dagligt i mindst 4 uger, efterfulgt af behandling med Vocabria injektion (måned 1: 600 mg injektionsvæske, måned 2 og fremefter: 400 mg injektionsvæske) plus rilpivirin injektionsvæske (måned 1: 900 mg injektionsvæske, måned 2 og fremefter: 600 mg injektionsvæske) hver måned i yderligere 44 uger. Dette studie blev forlænget til 96 uger.

#### *Virologisk supprimerede patienter (stabile på tidligere ARV-behandling i mindst 6 måneder)*

I ATLAS blev 616 hiv-1-inficerede, ART-erfarne, virologisk supprimerede (i mindst 6 måneder) forsøgspersoner (hiv-1-RNA <50 kopier pr. ml) randomiseret (1:1) og fik enten Vocabria plus rilpivirin-regimet eller forblev på CAR-regimet. De forsøgspersoner, der blev randomiseret til at modtage Vocabria plus rilpivirin-regimet, initierede behandlingen med oral indledningsbehandling bestående af én 30 mg Vocabria tablet plus én 25 mg rilpivirin tablet dagligt i mindst 4 uger, efterfulgt af behandling med Vocabria injektion (måned 1: 600 mg injektionsvæske, måned 2 og fremefter: 400 mg injektionsvæske) plus rilpivirin injektionsvæske (måned 1: 900 mg injektionsvæske, måned 2 og fremefter: 600 mg injektionsvæske) hver måned i yderligere 44 uger. I ATLAS fik 50 %, 17 % og 33 % af forsøgspersonerne henholdsvis en NNRTI, PI eller INI som tredjebehandlingslægemiddelklasse ved baseline inden randomiseringen, og dette var ens i alle behandlingsarme.

#### *Sammenlagte data*

Ved baseline i den sammenlagte analyse, for Vocabria plus rilpivirin-armen, var forsøgspersonens medianalder på forsøgspersonerne 38 år, 27 % var kvinder, 27 % var ikke-hvide, 1 % var ≥65 år, og 7 % havde CD4+-cellletal under 350 celler pr. mm<sup>3</sup>; disse karakteristika var de samme i behandlingsarmene.

Det primære endepunkt for begge studier var andelen af forsøgspersoner med hiv-1-RNA ≥50 kopier/ml i plasma ved uge 48 (Snapshot-algoritme for ITT-E-populationen).

I en sammenlagt analyse af de to pivotalstudier var Vocabria plus rilpivirin non-inferiørt over for CAR hvad angår andelen af forsøgspersoner, der havde plasma-hiv-1-RNA ≥50 c/ml (henholdsvis 1,9 % og 1,7 %) i uge 48. Den justerede behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin og CAR (0,2; 95 %

CI: -1,4, 1,7) for den sammenlagte analyse opfyldte non-inferioritetskriteriet (øvre grænse for 95 % CI under 4 %).

Det primære endepunkt og andre resultater fra uge 48, herunder resultater efter væsentlige baselinefaktorer, for FLAIR og ATLAS er vist i tabel 4 og 5.

**Tabel 4 Virologiske resultater af randomiseret behandling i FLAIR og ATLAS efter 48 uger (Snapshot-analyse)**

	FLAIR		ATLAS		Sammenlagte 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 $\geq$ 50 kopier/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsforskelf % (95 % CI)*	-0,4 (-2,8;2,1)		0,7 (-1,2;2,5)		0,2 (-1,4;1,7)	
Hiv-1-RNA <50 kopier/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,4 (-3,7;4,5)		-3,0 (-6,7;0,7)		-1,4 (-4,1;1,4)	
Ingen virologiske data i uge 48-vinduet (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Årsager</u>						
Udgik af studiet/lægemedel seponeret pga. bivirkning eller dødsfald (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Udgik af studiet/lægemedel seponeret af andre årsager (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Manglende data i vinduets forløb, men fortsatte i studiet (%)	0	0	0	0	0	0

\* Justeret for stratificeringsfaktorer ved baseline.

† Omfatter forsøgspersoner, som udgik på grund af manglende virkning, og som udgik, mens de ikke var supprimerede.

N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe, CI = konfidensinterval, CAR = aktuelt antiviralt regime.

**Tabel 5 Andel af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA  $\geq$ 50 kopier/ml i uge 48 for væsentlige baselinefaktorer (Snapshot-resultater).**

Baselinefaktorer		Sammenlagte data fra FLAIR og ATLAS	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ (celler/mm <sup>3</sup> ) ved baseline	<350	0/42	2/54 (3,7)
	□350 til <500	5/120 (4,2)	0/117
	□500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Køn	Mand	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinde	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Race	Hvid	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Sort/afrikansk/amerikaner	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)

	Asiat/andet	0/52	0/48
<b>BMI</b>	<30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m <sup>2</sup>	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
<b>Alder (år)</b>	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
<b>Antiviral behandling ved baseline ved randomisering</b>	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI'er	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI=body mass index

PI=Proteasehæmmer

INI=Integrasehæmmer

NNRTI=Non-nukleosid revers transkriptasehæmmer

I både FLAIR- og ATLAS-studierne var behandlingsforskellene på tværs af baselinekarakteristika (CD4+-antal, køn, race, BMI, alder, tredjebehandlingslægemiddelklasse ved baseline) sammenlignelige.

#### Uge 96 FLAIR

I FLAIR-studiet forblev resultaterne i uge 96 konsistente med resultaterne i uge 48. Andelen af forsøgspersoner med plasma-hiv-1-RNA ≥50 c/ml i Vocabria plus rilpivirin (n=283) og CAR (n=283) var henholdsvis 3,2 % og 3,2 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin og CAR [0,0; 95 % CI: -2,9, 2,9]). Andelen af forsøgspersoner med plasma-hiv-1-RNA <50 c/ml i Vocabria plus rilpivirin og CAR var henholdsvis 87 % og 89 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin og CAR [-2,8; 95 % CI: -8,2, 2,5]).

#### Uge 124 FLAIR direkte til injektion overfor oral indledning

I FLAIR-studiet blev sikkerhed og virkning vurderet ved uge 124, for patienter som valgte at skifte (ved uge 100) fra abacavir/dolutegravir/lamivudine til Vocabria plus rilpivirin i forlængelsesfasen. Deltagerne blev givet muligheden for at skifte med eller uden en oral indledningsfase, hvilket resulterede i en gruppe med oral indledningsfase (OLI/Oral Lead-In) (n=121) og en gruppe med direkte til injektion (DTI/Direct To Injection) (n=111).

Ved uge 124 var andelen af personer med hiv-1-RNA ≥ 50 kopier/ml henholdsvis 0,8 % og 0,9 % for gruppen med oral indledning og gruppen med direkte til injektion. De virologiske undertrykkelsesrater (hiv-1-RNA < 50 c/ml) var sammenlignelige i både OLI (93,4 %) og DTI (99,1 %) grupperne.

#### Dosering hver 2. måned

##### Virologisk supprimerede patienter (stabile på tidligere ARV-behandling i mindst 6 måneder)

Sikkerhed og virkning af Vocabria injektionsvæske, som indgives hver anden måned, er blevet evalueret i et fase IIIb randomiseret, åbent non-inferioritets- og multicenterstudie med parallelle arme, ATLAS-2M (207966). Den primære analyse blev udført, efter alle forsøgspersoner fuldførte deres uge 48-besøg eller udgik af studiet før tid.

I ATLAS-2M blev 1.045 hiv-1-inficerede, ART-erfarne, virologisk supprimerede forsøgspersoner randomiseret (1:1) og fik et injektionsregime med Vocabria plus rilpivirin, som blev administreret enten hver anden måned eller månedligt. De forsøgspersoner, der indledningsvis var på ikke-cabotegravir/rilpivirin-behandling, fik oral indledningsbehandling, der omfattede én 30 mg cabotegravir plus én 25 mg rilpivirin tablet dagligt i mindst 4 uger. Forsøgspersoner randomiseret til månedlige injektioner med Vocabria (måned 1: 600 mg injektionsvæske, måned 2 og fremefter: 400 mg injektionsvæske) og rilpivirin injektionsvæske (måned 1: 900 mg injektionsvæske, måned 2 og fremefter: 600 mg injektionsvæske) modtog behandling i yderligere 44 uger. Forsøgspersoner, der blev randomiseret til injektioner med Vocabria hver anden måned (600 mg injektionsvæske i måned 1, 2, 4 og hver anden måned derefter) og injektioner med rilpivirin (900 mg injektionsvæske i måned 1, 2, 4 og hver anden måned derefter), modtog behandling i yderligere 44 uger. Før randomisering

modtog 63 %, 13 % og 24 % af forsøgspersonerne Vocabria plus rilpivirin i henholdsvis 0 uger, 1 til 24 uger og >24 uger.

Ved baseline var forsøgspersonernes medianalder 42 år, 27 % var kvinder, 27 % var ikke-hvide, 4 % var  $\geq 65$  år og 6 % havde et antal af CD4+-celler, der var under 350 celler pr. mm<sup>3</sup>; disse karakteristika var de samme i behandlingsarmene.

Det primære endepunkt i ATLAS-2M var andelen af forsøgspersoner med et plasma-hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml i uge 48 (Snapshot-algoritme for ITT-E-populationen).

I ATLAS-2M var Vocabria and rilpivirin administreret hver anden måned non-inferiørt over for cabotegravir og rilpivirin administreret hver måned hvad angår andelen af forsøgspersoner, der havde plasma-hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml (henholdsvis 1,7 % og 1,0 %) i uge 48. Den justerede behandlingsforskel mellem Vocabria and rilpivirin administreret hver anden måned og hver måned (0,8; 95 % CI: -0,6, 2,2) opfyldte non-inferioritetskriteriet (øvre grænse for 95 % CI under 4 %).

**Tabel 6 Virologiske resultater af randomiseret behandling i ATLAS-2M efter 48 uger (Snapshot-analyse)**

	Dosering hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dosering (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
Hiv-1-RNA $\geq 50$ kopier/ml <sup>†</sup> (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,8 (-0,6;2,2)	
Hiv-1-RNA <50 kopier/ml (%)	492 (9,3)	489 (93,5)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,8 (-2,1;3,7)	
Ingen virologiske data i uge 48- vinduet	21 (4,0)	29 (5,5)
Årsager:		
Udgik af studiet pga. bivirkning eller dødsfald (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Udgik af studiet af andre årsager (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Fortsatte i studiet, men manglende data i vinduets forløb (%)	0	0

\* Justeret for stratificeringsfaktorer ved baseline.

† Omfatter forsøgspersoner, som udgik på grund af manglende virkning, og som udgik, mens de ikke var suppresserede.

N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe, CI = konfidensinterval, CAR = aktuelt antiviralt regime.

**Tabel 7 Andel af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA  $\geq 50$  kopier/ml i uge 48 for væsentlige baselinefaktorer (Snapshot-resultater).**

Baselinefaktorer		Antal hiv-1-RNA $\geq 50$ c/ml/totalt vurderede (%)	
		Dosering hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dosering (Q4W)
CD4+-celleantal (celler/mm <sup>3</sup> ) ved baseline	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 til <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	$\geq 500$	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)

Baselinefaktorer		Antal hiv-1-RNA $\geq 50$ c/ml/totalt vurderede (%)	
		Dosering hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dosering (Q4W)
Køn	Mand	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinde	5/137 (3,5)	0/143
Race	Hvid	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ikke-hvid	4/152 (2,6)	0/130
	Sort/afrikansk amerikaner	4/101 (4,0)	0/90
	Ikke-sort/afrikansk amerikaner	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Alder (år)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 til <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq 50$	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Tidligere eksponering CAB/RPV	Ingen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 uger	3/69 (4,3)	0/68
	>24 uger	1/126 (0,8)	0/128

BMI=body mass index

I ATLAS-2M-studiet var behandlingsforskellene på det primære endepunkt på tværs af baselinekarakteristika (CD4+-lymfocytal, køn, race, BMI, alder og tidligere eksponering for cabotegravir/rilpivirin) ikke kliniske betydningsfulde.

Effektresultaterne ved uge 96 er i overensstemmelse med resultaterne af det primære endepunkt ved uge 48. Vocabria plus rilpivirin-injektioner administreret hver anden måned er non-inferiørt over for Vocabria og rilpivirin administreret hver måned. Andelen af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml ved uge 96 i Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned (n = 522) og Vocabria plus rilpivirin månedlig dosering (n = 523) var henholdsvis 2,1 % og 1,1 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og månedlig dosering [1,0; 95 % CI: -0,6, 2,5]). Andelen af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA <50 c/ml ved uge 96 i Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og Vocabria plus rilpivirin månedlig dosering var henholdsvis 91 % og 90,2 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og månedlig dosering [0,8; 95 % CI: -2,8, 4,3]).

Effektresultaterne ved uge 152 er i overensstemmelse med resultaterne af det primære endepunkt ved uge 48 og ved uge 96. Vocabria plus rilpivirin-injektioner administreret hver anden måned er non-inferiørt over for Vocabria og rilpivirin administreret hver måned. I en ITT-analyse var andelen af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA  $\geq 50$  c/ml ved uge 152 i Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned (n = 522) og Vocabria plus rilpivirin månedlig dosering (n = 523) henholdsvis 2,7 % og 1,0 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og månedlig



dosering [1,7; 95 % CI: 0,1, 3,3]). I en ITT-analyse var andelen af forsøgspersoner med plasma hiv-1-RNA <50 c/ml ved uge 152 i Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og Vocabria plus rilpivirin månedlig dosering henholdsvis 87 % og 86 % (justeret behandlingsforskel mellem Vocabria plus rilpivirin doseret hver 2. måned og månedlig dosering [1,5; 95 % CI: -2,6, 5,6]).

#### *Post-hoc-analyser*

Multivariable analyser af poolede fase 3-studier (ATLAS gennem 96 uger, FLAIR gennem 124 uger og ATLAS-2M gennem 152 uger), undersøgte indflydelsen af forskellige faktorer på risikoen for CVF. Baseline faktoranalysen (BFA) undersøgte baseline virale og deltagerkarakteristika og doseringsregime, og den multivariable analyse (MVA) inkluderede baselinefaktorerne og inkorporerede post-baseline forudsagte plasmalægemedelkoncentrationer på CVF ved brug af regressionsmodellering med en variabel udvælgelsesprocedure. Efter i alt 4291 person-år var den ujusterede CVF-incidensrate 0,54 pr. 100 person-år; 23 CVF'er blev rapporteret (1,4 % af 1651 individer i disse studier).

De BFA påviste rilpivirin-resistensmutationer (incidensratio IRR = 21,65,  $p < 0,0001$ ), hiv-1-subtype A6/A1 (IRR = 12,87,  $p < 0,0001$ ) og body mass index (IRR = 1,09 pr. 1 enhedsstigning,  $p = 0,04$ ; IRR = 3,97 eller  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ) var forbundet med CVF. Andre variabler, herunder Q4W- eller Q8W-dosering, kvindeligt køn eller CAB/INSTI-resistensmutationer, havde ingen signifikant sammenhæng med CVF. En kombination af mindst 2 af følgende væsentlige baseline-faktorer var forbundet med en øget risiko for CVF: rilpivirin-resistensmutationer, hiv-1 subtype A6/A1 eller BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (se tabel 8).

**Tabel 8 Virologiske resultater ved tilstedeværelse af de væsentlige baselinefaktorer for rilpivirin, resistensmutationer, subtype A6/A1<sup>1</sup> and BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

Baselinefaktorer (antal)	Virologiske succeser (%) <sup>2</sup>	Bekræftet virologisk svigt (%) <sup>3</sup>
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) <sup>4</sup>
$\geq 2$	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) <sup>5</sup>
TOTAL (95 % konfidensinterval)	1231/1431 (86/0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1431 (1,6) <sup>6</sup> (1,0 %, 2,4 %)

<sup>1</sup> Hiv-1-subtype A1- eller A6-klassifikation baseret på Los Alamos National Library-panel fra hiv Sequence database (juni 2020)

<sup>2</sup> Baseret på FDA's Snapshot-algoritme for RNA <50 kopier/ml ved uge 48 for ATLAS, ved uge 124 for FLAIR, ved uge 152 for ATLAS-2M

<sup>3</sup> Defineret som to på hinanden følgende målinger af hiv-RNA  $\geq 200$  kopier/ml

<sup>4</sup> Positiv prædiktiv værdi (PPV) <2 %; negativ prædiktiv værdi (NPV) 98,5 %; sensitivitet 34,8 %; specificitet 71,9 %

<sup>5</sup> PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; sensitivitet 47,8 %; specificitet 96,7 %

<sup>6</sup> Analysedatasæt med alle ikke-manglende kovariater for baselinefaktorer (ud af i alt 1651 individer)

Hos patienter med mindst to af disse risikofaktorer, var andelen af forsøgspersoner, der havde CVF, højere end observeret hos patienter med ingen eller én risikofaktor, med CVF identificeret hos 6/24 patienter [25,0 %, 95 % CI (9,8 %, 46,7 %)] behandlet med hver 2. måneds doseringsregime og 5/33 patienter [15, 2 %, 95 % CI (5,1 %, 31,9 %)] behandlet med det månedlige doseringsregime.

#### Oral erstatningsbehandling med anden ART

En retrospektiv sikkerhedsanalyse af poolede data fra 3 kliniske studier (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/studie 200056), omfattede 29 personer som modtog oral erstatningsbehandling af median-varighed på 59 dage (25. og 75. percentiler 53-153) med anden ART end

Vocabria plus rilpivirin (alternativ oral erstatningsbehandling) under behandling med Vocabria plus rilpivirin langtidsvirkende (LA) intramuskulære (i.m.) injektioner. Median-alderen for forsøgspersonerne var 32 år, 14 % var kvinder, 31 % var ikke-hvide, 97 % modtog en integrasehæmmer (INI)-baseret behandling til alternativ oral erstatning, 41 % modtog en NNRTI som en del af deres alternative orale erstatningsbehandling (herunder rilpivirin i 11/12 tilfælde) og 62 % modtog en NRTI. Tre forsøgspersoner trak sig fra studiet under oral erstatningsbehandling eller kort

efter oral erstatningsbehandling af ikke-sikkerhedsmæssige årsager. Størstedelen af forsøgspersonerne ( $\geq 96$  %) opretholdt virologisk suppression (plasma hiv-1 RNA  $< 50$  c/ml). Under erstatningsbehandling med alternativ oral erstatning og i perioden efter alternativ oral erstatningsbehandling (op til 2 Vocabria + rilpivirin-injektioner efter oral erstatningsbehandling), blev der ikke observeret tilfælde af CVF (plasma hiv-1 RNA  $> 200$  c/ml).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemedelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vocabria tabletter i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv-1-infektion.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cabotegravirs farmakokinetik er omtrent den samme hos raske og hiv-inficerede forsøgspersoner. Den farmakokinetiske variabilitet af cabotegravir er moderat. I fase I-studier hos raske personer varierede inter-individ-CVb% for AUC,  $C_{\max}$  og  $C_{\tau}$  fra 26 til 34 % på tværs af studier med raske forsøgspersoner og 28 til 56 % på tværs af studier med hiv-1-inficerede forsøgspersoner. Intra-individ-variabiliteten (CVw %) er lavere end inter-individ-variabiliteten.

**Tabel 9 Farmakokinetiske parametre efter cabotegravir oralt én gang dagligt**

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk middel (5., 95. percentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-<math>\tau</math>)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ )	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{\tau}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
Oral indledning <sup>c</sup>	30 mg én gang dagligt	145 (93,5;224)	8.0 (5,3;11,9)	4.6 (2,8;7,5)

<sup>a</sup> Farmakokinetiske parameterverdier baseret på sammenlagte individuelle FLAIR- og

ATLAS-post-hoc-estimerer fra den farmakokinetiske populationsmodel for cabotegravir (n= 581)

<sup>b</sup>  $\tau$  er doseringsinterval: 24 timer for oral administration.

<sup>c</sup> Oral indlednings farmakokinetiske parameterverdier repræsenterer steady-state.

### Absorption

Cabotegravir absorberes hurtigt efter oral administration, med median  $T_{\max}$  på 3 timer efter dosering af tabletformulering. Med én daglig dosering opnås farmakokinetisk steady-state efter 7 dage.

Cabotegravir kan administreres med eller uden mad. Mad øgede omfanget af cabotegravirs absorption. Biotilgængeligheden af cabotegravir er uafhængig af måltidets indhold: Måltider med højt fedtindhold øgede cabotegravirs AUC<sub>(0- $\infty$ )</sub> med 14 % og øgede  $C_{\max}$  med 14 % i forhold til ved faste. Disse stigninger er ikke klinisk signifikante.

Den absolutte biotilgængelighed af cabotegravir er ikke klarlagt.

### Fordeling

Cabotegravir er i høj grad bundet ( $>99$  %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Efter administration af orale tabletter var det gennemsnitlige tilsyneladende orale fordelingsvolumen ( $V_z/F$ ) i plasma 12,3 l. Hos mennesker er det centrale fordelingsvolumen for cabotegravir i plasma  $V_c/F$  estimeret til 5,27 l og det perifere fordelingsvolumen  $V_p/F$  til 2,43 l. Disse volumenestimerer, sammen med antagelsen af høj biotilgængelighed, tyder på nogen fordeling af cabotegravir til det ekstracellulære rum.

Cabotegravir er påviste i genitalorganerne hos kvinder og mænd. Median cervikalt og vaginalt væv:plasma-forhold varierede fra 0,16 til 0,28 og median rektalt væv:plasma-forhold var  $\leq 0,08$  efter en enkelt 400 mg intramuskulær injektion (i.m.) 4, 8 og 12 uger efter dosering.

Cabotegravir er påvist i cerebrospinalvæsken (CSF). Hos hiv-inficerede forsøgspersoner, der fik et regime bestående af cabotegravir injektionsvæske plus rilpivirin injektionsvæske, var forholdet mellem cabotegravir CSF og plasmakoncentration [median (interval)] (n=16) 0,003 (interval: 0,002 til

0,004) én uge efter en steady-state langtidsvirkende cabotegravir (Q4W eller Q8W) injektionsvæske. I overensstemmelse med terapeutiske cabotegravirkoncentrationer i CSF, var CSF hiv-1-RNA (n=16) <50 c/ml hos 100 % og <2 c/ml hos 15/16 (94 %) af forsøgspersonerne. På samme tidspunkt var plasma-hiv-1-RNA (n=18) <50 c/ml hos 100 % og <2 c/ml hos 12/18 (66,7 %) af forsøgspersonerne.

*In vitro* var cabotegravir ikke substrat for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk kationtransporter (OCT1).

### Biotransformation

Cabotegravir metaboliseres primært af UGT1A1 med en mindre UGT1A9-komponent. Cabotegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma og repræsenterer >90 % af totalt radioaktivt kulstof i plasma. Efter oral administration til mennesker elimineres cabotegravir primært gennem metabolisme; renal elimination af uomdannet cabotegravir er lav (<1 % af dosen). 47 % af den samlede orale dosis udskilles som uomdannet cabotegravir i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet lægemiddel eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. Cabotegravir blev observeret at være til stede i prøver af duodenal galde. Glukuronidmetabolitten var også til stede i nogle, men ikke alle, prøver af duodenal galde. 27 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen, primært som glukuronidmetabolit (75 % af radioaktivitet i urinen, 20 % af den samlede dosis).

Cabotegravir er ikke en klinisk relevant hæmmer af følgende enzymer og transportører: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, galdesalteksportpumpen (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug og toksinekstrusionstransportør (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug-resistensprotein (MRP) 2 eller MRP4.

### Elimination

Cabotegravir har en gennemsnitlig terminal halveringstid på 41 timer og en tilsyneladende clearance (CL/F) på 0,21 l pr. time.

### Polymorfismer

I en metaanalyse af forsøg med raske og hiv-inficerede forsøgspersoner havde forsøgspersoner med UGT1A1-genotyper, der giver dårlig cabotegravirmetabolisme, en 1,3 til 1,5 gange middeltigning i steady-state cabotegravir AUC,  $C_{max}$  og  $C_{tabu}$  sammenlignet med forsøgspersoner med genotyper, der var forbundet med normal metabolisme via UGT1A1. Disse ændringer anses ikke for klinisk relevante. Dosisjustering er ikke nødvendig hos personer med UGT1A1-polymorfismer.

### Særlige patientpopulationer

#### *Køn*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at køn ikke havde nogen klinisk relevant virkning på cabotegravir-eksponeringen, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet på baggrund af køn.

#### *Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at race ikke havde nogen klinisk relevant virkning på cabotegravir-eksponeringen, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet på baggrund af race.

#### *BMI (Body Mass Index)*

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at BMI ikke havde nogen klinisk relevant virkning på cabotegravir-eksponeringen, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet på baggrund af BMI.

#### *Ældre*

Farmakokinetiske populationsanalyser af cabotegravir viste, at alder ikke havde nogen klinisk relevant virkning på cabotegravir-eksponering. Farmakokinetiske data for cabotegravir hos personer >65 år er begrænsede.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med svært nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min og ikke i dialyse) og tilsvarende raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til svært nedsat nyrefunktion (ikke i dialyse). Cabotegravir er ikke undersøgt hos patienter i dialyse.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med moderat nedsat leverfunktion og tilsvarende raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) på cabotegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Karcinogenese og mutagenese

Cabotegravir var ikke mutagent eller klastogent i tests udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnavere. Cabotegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter.

#### Reproduktionstoksikologiske studier

Der blev ikke observeret nogen indvirkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter, som blev behandlet med cabotegravir i orale doser op til 1.000 mg/kg/dag (>20 gange eksponeringen hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis).

I et embryoføtal udviklingsstudie var der ingen negative indvirkninger på udviklingen efter oral administration af cabotegravir til drægtige kaniner op til en maternel toksisk dosis på 2.000 mg/kg/dag (0,66 gange eksponeringen hos mennesker ved den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD) eller til drægtige rotter ved doser op til 1.000 mg/kg/dag (>30 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD). Hos rotter blev der observeret ændringer i føtalvækst (reduceret legemsvægt) ved 1.000 mg/kg/dag. Studier med drægtige rotter viste, at cabotegravir krydser placenta og kan detekteres i føtal væv.

I præ- og postnatale (PPN) studier med rotter inducerede cabotegravir reproducerbart en forsinket, indtræden f fødslen og en stigning i antallet af dødfødsler og neonatal mortalitet ved 1.000 mg/kg/dag (>30 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD). Ved en lavere dosis på 5 mg/kg/dag (cirka 10 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD) blev cabotegravir ikke forbundet med forsinket fødsel eller neonatal mortalitet. I kanin- og rottestudier var der ingen indvirkning på overlevelse, når fostrene blev født ved kejsersnit. På grund af eksponeringsratioen er relevansen for mennesker ikke kendt.

#### Toksicitet efter gentagne doser

Virkingen af daglig behandling med høje doser af cabotegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (26 uger) og hos aber (39 uger). Der var ingen lægemiddelrelaterede bivirkninger hos rotter eller aber, der fik cabotegravir oralt ved doser op til henholdsvis 1.000 mg/kg/dag eller 500 mg/kg/dag.

I et toksicitetsstudie med aber på 14 dage og 28 dage blev gastrointestinale (GI) bivirkninger (vægttab, opkastninger, løs/vandig fæces og moderat til svær dehydrering) observeret og skyldtes lokal lægemiddeladministration og ikke systemisk toksicitet.

I et 3-måneders studie hos rotter, hvor cabotegravir blev administreret ved månedlig subkutan (s.c.) injektion (op til 100 mg/kg/dosis), månedlig i.m. injektion (op til 75 mg/kg/dosis) eller ugentlig s.c.

injektion (100 mg/kg/dosis) blev der ikke noteret bivirkninger og ingen ny målorgantoksicitet (ved eksponeringer >30 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD på 400 mg i.m. dosis).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Natriumstivelsesglycolat  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (E1521)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide HDPE (højdensitetspolyethylen)-beholdere med børnesikret låg af polypropylen med en polyethylenbelagt induktionsforsegling. Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1481/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. december 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

### Depotinjektionsvæske, suspension

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA  
Strada Provinciale Asolana, 90  
San Polo di Torrile  
Parma, 43056  
Italien

### Filmovertrukne tabletter

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3  
Aranda De Duero  
Burgos 09400  
Spanien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### • **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### • **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur



- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil gennemføre et prospektivt kohortestudie (COMBINE-2 studiet) for at indsamle data fra patienter med henblik på at vurdere klinisk effektivitet, overholdelse, varighed og seponering efter initiering af cabotegravir og rilpivirin langtidsvirkende regime. Studiet vil også overvåge for resistens og respons på efterfølgende antiretrovirale regimer hos patienter, der skiftede fra cabotegravir og rilpivirin langtidsvirkende regime til et andet regime. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil indsende interime studieresultater årligt og studiets endelige resultater inden september 2026.	September 2026
Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil gennemføre et femårigt studie af lægemiddeludnyttelse (DUS) i den virkelige verden. Dette observationskohortestudie vil sigte mod en bedre forståelse af den patientpopulation, der får cabotegravir regimer indeholdende langtidsvirkende injektion og/eller rilpivirin langtidsvirkende injektion i rutinemæssig klinisk praksis. Studiet vil vurdere disse regimers anvendelsesmønstre, overholdelse og klinisk effektivitet efter markedsføring og monitorere for resistens blandt virologiske svigt, for hvem der findes data om resistensprøvning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil forelægge foreløbige studieresultater årligt og de endelige resultater af DUS inden september 2026.	September 2026

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON – 400 MG INJEKTIONSVÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 400 mg depotinjektionsvæske, suspension  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 400 mg cabotegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: mannitol, polysorbat 20, macrogol og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjektionsvæske, suspension

Indhold: 1 hætteglas

1 hætteglasadapter

1 sprøjte

1 injektionskanyle

2 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Åbn her

Til intramuskulær anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke nedfryses

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1481/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INTERMEDIÆRE EMBALLAGE**  
**BAGSIDEKORT - 400 MG INJEKTION**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 400 mg depotinjektionsvæske, suspension  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs brugsvejledningen før klargøring af Vocabria  
Til intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. BATCHNUMMER**

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS – 400 MG INJEKTIONSVÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Vocabria 400 mg depotinjektionsvæske, suspension  
cabotegravir  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

2 ml

**6. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON – 600 MG INJEKTIONSVÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 600 mg depotinjektionsvæske, suspension  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 600 mg cabotegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: mannitol, polysorbat 20, macrogol og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjektionsvæske, suspension

Indhold: 1 hætteglas

1 hætteglasadapter

1 sprøjte

1 injektionskanyle

3 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Åbn her

Til intramuskulær anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke nedfryses

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1481/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INTERMEDIÆRE EMBALLAGE**  
**BAGSIDEKORT - 600 MG INJEKTION**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 600 mg depotinjektionsvæske, suspension  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

3 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs brugsvejledningen før klargøring af Vocabria  
Til intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. BATCHNUMMER**

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS – 600 MG INJEKTIONSVÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Vocabria 600 mg depotinjektionsvæske, suspension  
cabotegravir  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

3 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON - TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 30 mg filmovertrukne tabletter  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg cabotegravir (som natrium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat (se indlægssedlen)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1481/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

vocabria

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERENS ETIKET - TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 30 mg filmovertrukne tabletter  
cabotegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg cabotegravir (som natrium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV



**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1481/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Vocabria 400 mg depotinjektionsvæske, suspension cabotegravir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Vocabria
3. Sådan vil du få Vocabria injektioner
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Vocabria injektionsvæske indeholder det aktive stof cabotegravir. Cabotegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere (INI'er)*.

Vocabria injektionsvæske anvendes til behandling af hiv (human immundefekt virus)-infektion hos voksne i alderen 18 år og derover, som også får et andet antiretroviralt lægemiddel, der hedder rilpivirin, og hvis hiv-1-infektion er under kontrol.

Injektioner med Vocabria helbreder ikke hiv-infektion, men de holder mængden af virus i kroppen på et lavt niveau. Dette hjælper med at bevare antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

**Vocabria injektionsvæske gives altid** i kombination med en anden injektionsvæske af et antiretroviralt lægemiddel, der hedder *rilpivirin injektionsvæske*. Se indlægssedlen for rilpivirin for oplysninger om det lægemiddel.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Vocabria

##### Du må ikke få en injektion med Vocabria

- hvis du er **allergisk (overfølsom)** over for cabotegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vocabria (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et af disse lægemidler, da de kan påvirke virkningen af Vocabria:
  - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital** (lægemidler til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald).
  - **rifampicin eller rifapentin** (lægemidler til behandling af visse bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).

→ Hvis du tror, at dette gælder for dig, **skal du kontakte lægen.**

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

### **Allergisk reaktion**

Vocabria indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, inklusiv cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en *overfølsomhedsreaktion*. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du får Vocabria.

→ **Læs oplysningerne** under punkt 4 i denne indlægsseddel.

### **Leverproblemer, herunder hepatitis B og/eller C**

Fortæl lægen, hvis du har eller har haft problemer med din lever, herunder hepatitis B og/eller C. Din læge vil vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage Vocabria.

### **Hold øje med vigtige symptomer**

Nogle personer, der tager medicin mod hiv-infektion, udvikler andre tilstande, der kan være alvorlige. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Vocabria. De omfatter:

- symptomer på infektioner
- symptomer på leverskade

→ **Læs oplysningerne** i punkt 4 i denne indlægsseddel (bivirkninger).

Hvis du får nogen symptomer på infektion eller leverskade:

→ **Fortæl det straks til lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har sagt det.

### **Regelmæssige aftaler er vigtige**

Det er vigtigt, at du **møder op til dine planlagte aftaler**, så du kan få din injektion af Vocabria og holde din hiv-infektion under kontrol og forhindre sygdommen i at blive værre. Tal med lægen, hvis du overvejer at stoppe behandlingen. Hvis du får din injektion af Vocabria for sent, eller hvis du stopper med at få Vocabria, skal du tage andre lægemidler til behandling af hiv-infektion og for at mindske risikoen for at udvikle viral resistens.

**Vocabria injektionsvæske er et langtidsvirkende lægemiddel.** Hvis du stopper behandlingen, kan der være lave niveauer af cabotegravir (det aktive stof i Vocabria) i kroppen i op til 12 måneder eller mere efter din sidste injektion. Disse lave niveauer af cabotegravir vil ikke beskytte dig mod virussen, og virussen kan blive resistent. Du skal starte på en anden hiv-behandling inden for én måned efter din sidste injektion med Vocabria, hvis du får månedlige injektioner, og inden for to måneder efter din sidste injektion med Vocabria, hvis du får injektioner hver anden måned.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

### **Brug af anden medicin sammen med Vocabria injektionsvæske**

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også anden medicin, som ikke er købt på recept.

**Vocabria må ikke gives** sammen med visse andre lægemidler. (se "Du må ikke få en injektion med Vocabria" tidligere i punkt 2).

**Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Vocabria** eller gøre det mere sandsynligt, at du får **bivirkninger**. Vocabria kan også påvirke virkningen af nogle andre lægemidler.

**Fortæl lægen**, hvis du tager:

- **rifabutin** (til behandling af nogle bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).
- ➔ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager dette lægemiddel. Lægen kan beslutte, at du har brug for flere kontroller.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

➔ **Kontakt lægen**, før du får en injektion med Vocabria

#### **Graviditet**

- **Vocabria bør ikke anvendes under graviditeten.** Hvis det er nødvendigt, vil din læge overveje fordelene for dig og risikoen for dit barn ved at få Vocabria-injektioner, mens du er gravid. Hvis du planlægger at blive gravid, **skal du tale med din læge på forhånd**
- Hvis du er blevet gravid, må du ikke stoppe med at få Vocabria-injektioner uden at konsultere din læge.

#### **Amning**

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

**Det er ukendt**, om indholdsstofferne i Vocabria injektionsvæske udskilles i modermælken. Det er dog muligt, at cabotegravir stadig kan udskilles i modermælken i 12 måneder efter den sidste injektion med Vocabria.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Vocabria kan gøre dig svimmel** og give dig andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

➔ **Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

## **3. Sådan vil du få injektioner med Vocabria**

Du vil få Vocabria **som en injektion**, enten én gang hver måned eller én gang hver 2. måned, sammen med en anden injektion af et lægemiddel, der hedder rilpivirin. Din læge vil informere dig om din doseringsplan.

Du vil få Vocabria af en sygeplejerske eller læge ved en injektion i musklen i din bagdel (*intramuskulær, også kaldet i.m., injektion*).

**Når du påbegynder din behandling** med Vocabria kan du og din læge beslutte enten at påbegynde behandlingen med cabotegravir tabletter eller at påbegynde behandlingen med Vocabria injektion: Hvis du beslutter at starte behandlingen med tabletter, vil lægen bede dig om:

- at tage én 30 mg Vocabria tablet og én 25 mg rilpivirin tablet, én gang dagligt i omtrent **én måned**
- derefter at få injektioner **hver måned eller hver anden måned**

Den første måned med Vocabria og rilpivirin tabletter kaldes den orale **indledningsperiode**. Den gør det muligt for lægen at vurdere, om det er hensigtsmæssigt at fortsætte med injektionerne.

#### Injektionsplan for månedlig dosering

	Hvornår	
Hvilken medicin	Første injektion	Anden injektion og månedligt fremefter
Vocabria	600 mg injektionsvæske	400 mg injektionsvæske hver måned
Rilpivirin	900 mg injektionsvæske	600 mg injektionsvæske hver måned

#### Injektionsplan for dosering hver 2. måned

Hvilken medicin	Hvornår	
	Første og anden injektion med en måneds mellemrum	Tredje injektion og hver anden måned fremefter
Vocabria	600 mg injektion	600 mg injektion hver 2. måned
Rilpivirin	900 mg injektion	900 mg injektion hver 2. måned

#### Hvis du har glemt at få en injektion med Vocabria

➔ **Kontakt straks lægen** for at aftale en ny tid.

Det er vigtigt, at du overholde dine regelmæssige aftaler, så du kan få din injektion og holde din hiv-infektion under kontrol og forhindre sygdommen i at blive værre. Tal med lægen, hvis du overvejer at stoppe behandlingen.

**Tal med lægen**, hvis du ikke tror, at du vil kunne få din injektion med Vocabria på det sædvanlige tidspunkt. Din læge vil måske anbefale dig at tage Vocabria tabletter eller anden hiv-behandling i stedet for, indtil det er muligt for dig at få en injektion med Vocabria igen.

#### Hvis du har fået for meget Vocabria injektionsvæske

Du vil få dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske, så det er usandsynligt, at du får for meget. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret.

#### Du må ikke stoppe med at få injektioner af Vocabria, medmindre lægen har sagt det.

Fortsæt med at få injektioner med Vocabria så længe, som lægen anbefaler det. Du må ikke stoppe, medmindre lægen anbefaler dig det. Hvis du stopper, skal lægen starte dig op på en andenhiv-behandling inden for en måned efter din sidste injektion med Vocabria, hvis du får månedlige injektioner, og inden for to måneder efter din sidste injektion med Vocabria, hvis du får injektioner hver anden måned. På den måde nedsættes risikoen for at udvikle viral resistens.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Allergiske reaktioner

Vocabria indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, inklusiv cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en overfølsomhedsreaktion.

Hvis du får nogen af følgende symptomer:

- hududslæt (*udslæt, nældefeber*)
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), som giver vejrtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

→ **Gå straks til lægen.** Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser for at kontrollere din lever, dine nyrer eller dit blod og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Vocabria.

### Meget almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- reaktioner på injektionsstedet. I kliniske studier var de generelt lette til moderate og blev mindre hyppige med tiden. Symptomerne kan omfatte:
  - meget almindelig: smerte og ubehag, en hård masse eller knude
  - almindelig: rødme, kløe, hævelse, lokal varmekølelse, blå mærker (som kan omfatte misfarvning eller ansamling af blod under huden)
  - ikke almindelig: følelseløshed, mindre blødning, en byld (ansamling af pus) eller cellulitis (varme, hævelse eller rødme)
- Feber som kan forekomme inden for en uge efter injektionerne.

### Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- depression
- angst
- unormale drømme
- problemer med at sove (*insomni*)
- svimmelhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- diarré
- udslæt
- muskelsmerter (*myalgi*)
- manglende energi (*træthed*)
- en følelse af svaghed (*asteni*)
- generel utilpashed
- vægtøgning.

### Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- selvmordsforsøg og selvmordstanker (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- allergisk reaktion (*overfølsomhed*)
- nældefeber (*udslæt*)
- hævelse, nogle gange i ansigtet eller munden (*angioødem*), der forårsager vejrtrækningsbesvær
- døsigthed (*somnolens*)
- ørthed under eller efter en injektion. Dette kan medføre besvimelse

- leverskader (tegnene kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, appetitløshed, kløe, ømhed i maven, lys afføring eller usædvanligt mørk urin)
- ændringer i leverblodprøver (stigning i *transaminaser* eller stigning i *bilirubin*).

#### Andre bivirkninger der kan ses via blodprøver:

- en stigning i lipase (som er et stof, der produceres af bugspytkirtlen)

#### Andre mulige bivirkninger

Personer, der får behandling med Vocabria og rilpivirin mod hiv, kan få andre bivirkninger.

#### Betændelse i bugspytkirtlen

Hvis du får stærke smerter i maven, kan dette skyldes betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

→ **Fortæl det til lægen**, især hvis smerten spreder sig og bliver værre.

#### Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svagt immunsystem og har større sandsynlighed for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når de påbegynder behandlingen, bliver immunsystemet stærkere, så kroppen begynder at bekæmpe infektioner.

Der kan udvikles symptomer på infektion og betændelse, som skyldes enten:

- gamle, skjulte infektioner, der blusser op igen, når kroppen bekæmper dem.
- immunsystemet angriber sundt kropsvæv (*autoimmune sygdomme*).

Der kan udvikles symptomer på autoimmune sygdomme flere måneder efter, du begynder at tage medicin til behandling af din hiv-infektion.

Symptomerne kan omfatte:

- **muskelsvaghed** og/eller **muskelsmerter**
- **ledsmerter** eller **hævelse**
- **svaghed**, der starter i hænder og fødder og bevæger sig op mod kroppen
- **hjerterbanken** eller **rysten**
- **hyperaktivitet** (overdreven rastløshed og bevægelse).

#### Hvis du får nogen symptomer på infektion:

→ **Fortæl det straks til lægen**. Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har sagt det.

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.



Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Må ikke nedfryses.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Vocabria indeholder:

- Aktivt stof: cabotegravir.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 400 mg cabotegravir.

Øvrige indholdsstoffer:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Vand til injektionsvæsker

### Udseende og pakningsstørrelser

Cabotegravir depotinjektionsvæske, suspension leveres i et brunt hætteglas med gummiprop. Pakningen indeholder også 1 sprøjte, 1 hætteglasadapter og 1 injektionskanyle.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Holland

### Fremstiller

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

#### България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

#### Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

#### Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

#### Danmark

GlaxoSmithKline Phrma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

#### Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

### Vocabria 2 ml injektionsvæske – Brugsvejledning:

#### Resumé

En komplet dosis kræver to injektioner: **VOCABRIA og rilpivirin**

2 ml cabotegravir og 2 ml rilpivirin.

Cabotegravir og rilpivirin er suspensioner, der ikke skal yderligere fortyndes eller rekonstitueres. Klargøringstrinene er ens for begge lægemidler. Følg omhyggeligt disse instruktioner, når du forbereder suspensionen til injektion for at undgå lækage.

Cabotegravir og rilpivirin er kun til intramuskulær anvendelse. Begge injektioner skal administreres i glutealområdet.

**Bemærk:** Ventroglutealområdet anbefales. **Administrationsrækkefølgen er ikke vigtig.**



#### Oplysninger om opbevaring

• Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**Må ikke nedfryses.**

#### Din pakning indeholder

- 1 hætteglas med cabotegravir
- 1 hætteglasadapter
- 1 sprøjte
- 1 injektionskanyle (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 38 mm])

Vurdér patientens bygning, og brug lægefaglig vurdering til at udvælge en passende kanylélængde.

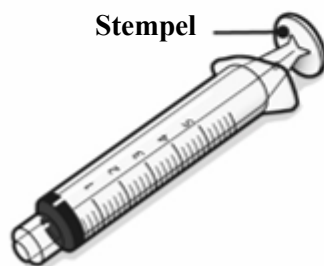
#### Hætteglas med cabotegravir



#### Hætteglasadapter

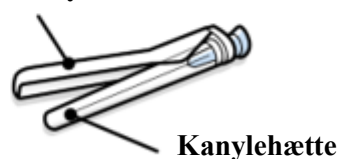


#### Sprøjte



#### Injektionskanyle

#### Kanylebeskyttelse



## Du har også brug for

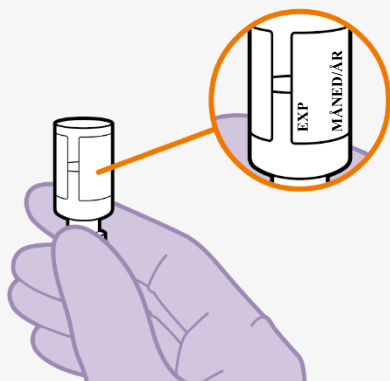
- Ikke-sterile handsker
  - 2 alkoholservietter
  - 2 gazekompresser
  - En egnet beholder til skarpe genstande
- Sørg for at holde rilpivirin-pakningen tæt på inden start.



## Klargøring

### 1. Inspicer hætteglasset

**Kontrollér  
udløbsdato og  
lægemiddel**



- Kontrollér, at udløbsdatoen ikke er overskredet.
- Inspicer straks hætteglasset. Hvis du ser fremmedlegemer, må du ikke bruge produktet.

**Bemærk:** Hætteglasset med cabotegravir har en brun farvetone i glasset.

**Må ikke** anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet.

### 2. Vent 15 minutter

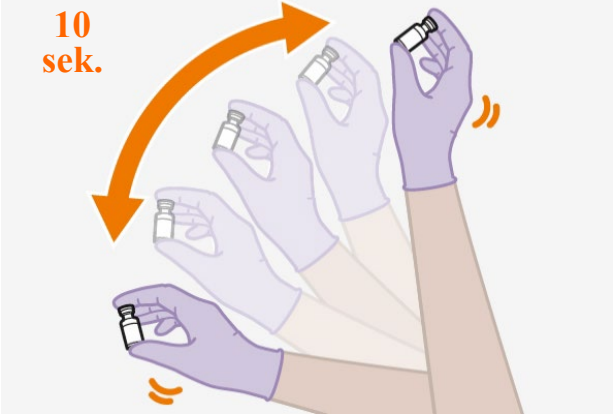
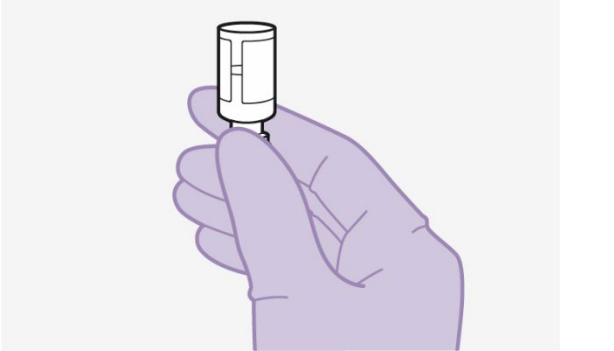
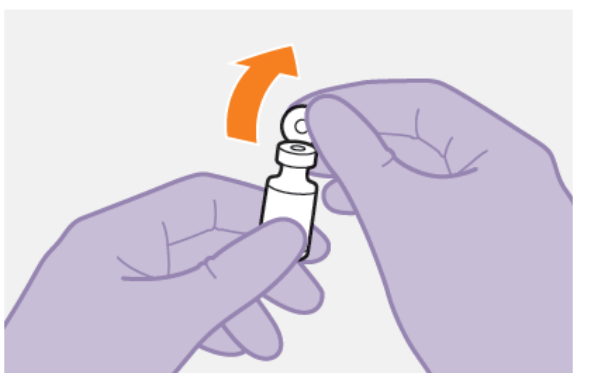
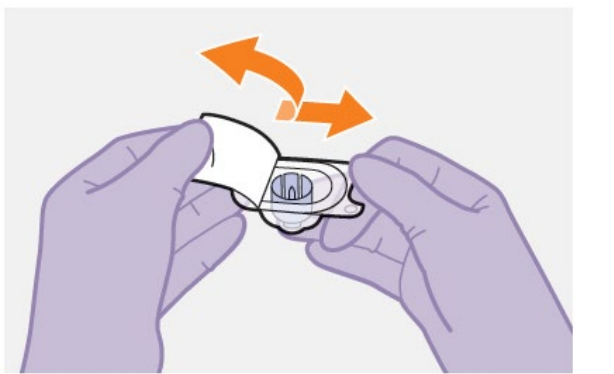


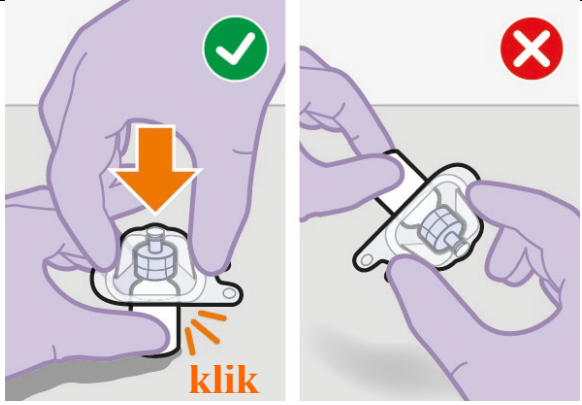

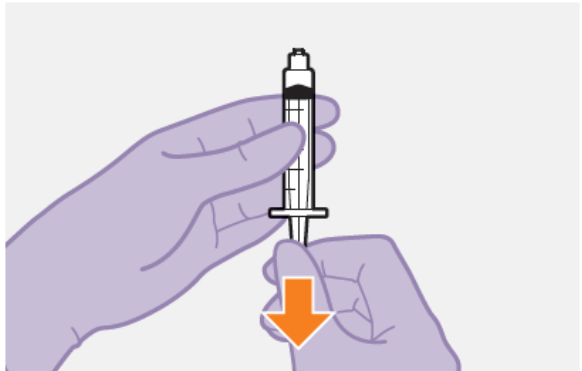
**Vent 15 minutter**

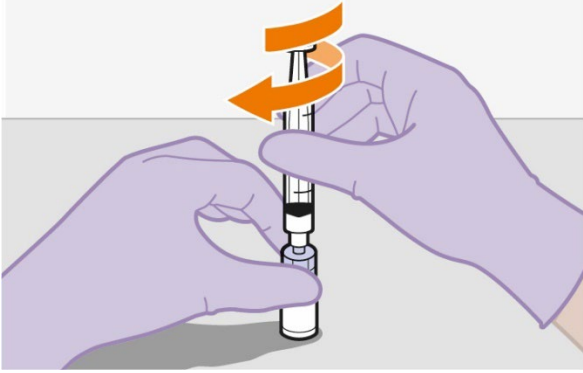
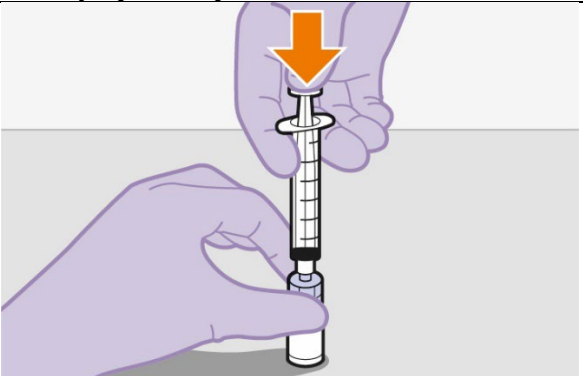
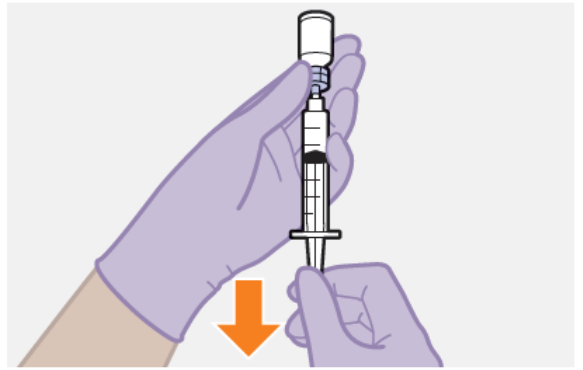

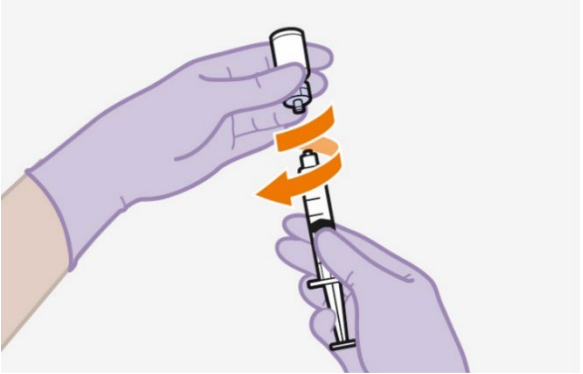



- Hvis pakningen har været opbevaret i køleskab, skal den tages ud af køleskabet, og du skal vente mindst 15 minutter, før du er klar til at give injektionen. Det skyldes, at medicinen skal have stuetemperatur.

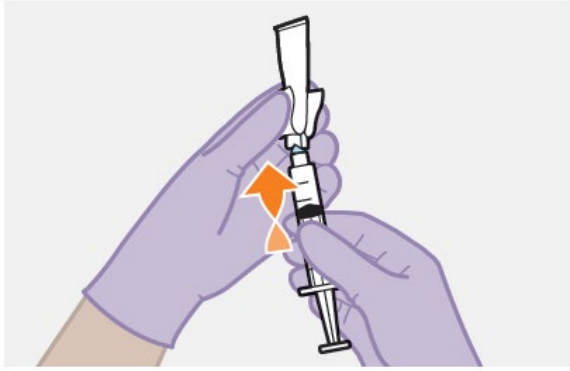
### 3. Ryst kraftigt

<p><b>10 sek.</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold godt fast på hætteglasset og ryst det kraftigt i 10 sekunder som vist.</li> </ul>
<p><b>4. Kontrollér suspension</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vend hætteglasset på hovedet, og kontrollér resuspensionen. Den skal se ensartet ud. Hvis suspensionen ikke er ensartet, skal hætteglasset rystes igen.</li> <li>• Det er også normalt at se små luftbobler</li> </ul> <p><b>Bemærk:</b> Klargøring af hætteglasrækkefølgen er ikke vigtig.</p>
<p><b>5. Tag hætteglassets låg af</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag hætteglassets låg af.</li> <li>• Aftør gummiproppen med en alkoholserviet.</li> </ul> <p><b>Du må ikke</b> lade noget røre gummiproppen efter, du har aftørret den.</p>
<p><b>6. Åbn hætteglasadapteren</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Træk papirbagsiden af emballagen til hætteglasadapteren.</li> </ul> <p><b>Bemærk: Fjern ikke</b> adapteren fra emballagen til næste trin. Adapteren falder <b>ikke ud</b>, når dens emballage vendes på hovedet.</p>
<p><b>7. Fastgør hætteglasadapteren</b></p>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placer hætteglasset på en flad overflade.</li> <li>• Tryk hætteglasadapteren lige ned på hætteglasset som vist.</li> <li>• Hætteglasadapteren klikker sikkert på plads.</li> </ul>
<p><b>8. Løft emballagen af</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Løft hætteglasadapterens emballage af som vist.</li> </ul>
<p><b>9. Klargøring af sprøjten</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag sprøjten ud af emballagen.</li> <li>• Træk 1 ml luft op i sprøjten. Dette vil gøre det lettere at trække væsken op senere.</li> </ul>

<p><b>10. Fastgør sprøjten</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold godt fast på hætteglasadapteren og hætteglasset som vist.</li> <li>• Skru sprøjten godt fast på hætteglasadapteren</li> </ul>
<p><b>11. Tryk på stemplet</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tryk stemplet helt ned for at skubbe luften ind i hætteglasset.</li> </ul>
<p><b>12. Træk langsomt dosen op</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vend sprøjten og hætteglasset om, og træk langsomt så meget væske som muligt op i sprøjten. Der kan være mere væske end dosismængden.</li> </ul> <p>  <b>Bemærk:</b> Hold sprøjten oprejst for at undgå lækage. </p>
<p><b>13. Skru sprøjten af</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold sprøjtestemplet fast på plads som vist for at forhindre lækage. Det er normalt at mærke lidt modtryk.</li> <li>• Skru sprøjten af hætteglasadapteren, mens hætteglasadapteren holdes som vist.</li> </ul> <p>  <b>Bemærk:</b> Kontrollér, at cabotegravirsuspensionen ser ensartet ud og er hvid til let lyserød. </p>
<p><b>14. Fastgør kanylen</b></p>	

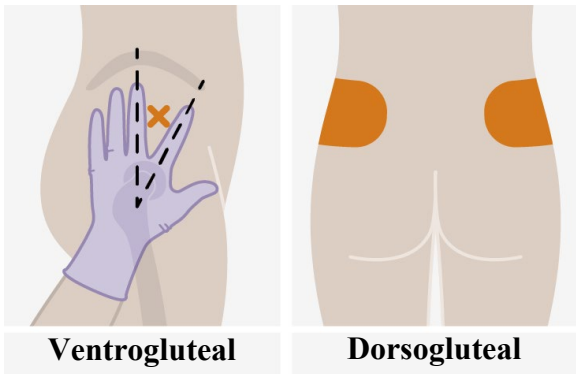




- Åbn kanylens emballage delvist, så du har adgang til den nederste del af kanylen.
- Imens sprøjten holdes opret, skal du skrue sprøjten godt fast på kanylen.
- Fjern kanylens emballage fra kanylen.

## Injektion

### 15. Klargør injektionsstedet

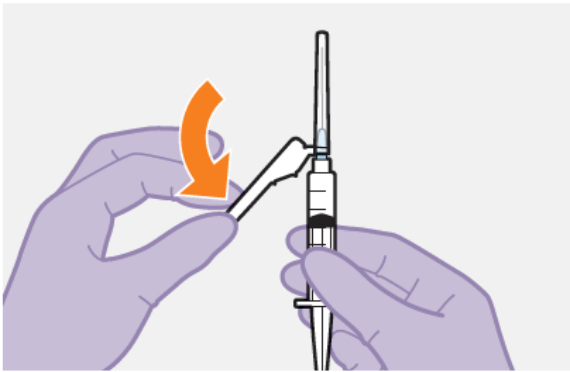


Injektionerne skal administreres i glutealområdet. Vælg blandt følgende områder til injektionen:

- Ventrogluteal (anbefales)
- Dorsogluteal (øvre ydre kvadrant)

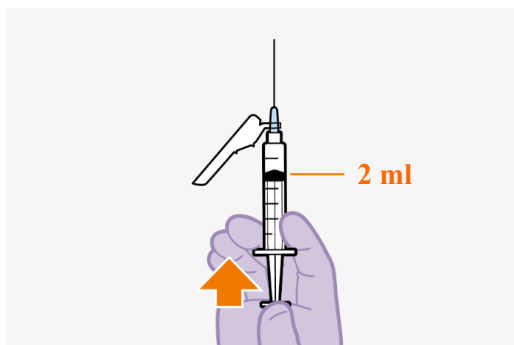
**Bemærk:** Kun til intramuskulær anvendelse i glutealmusklen.  
**Må ikke** injiceres intravenøst.

### 16. Tag hættten af



- Fold kanylebeskyttelsen væk fra kanylen.
- Træk kanylens hætte af.

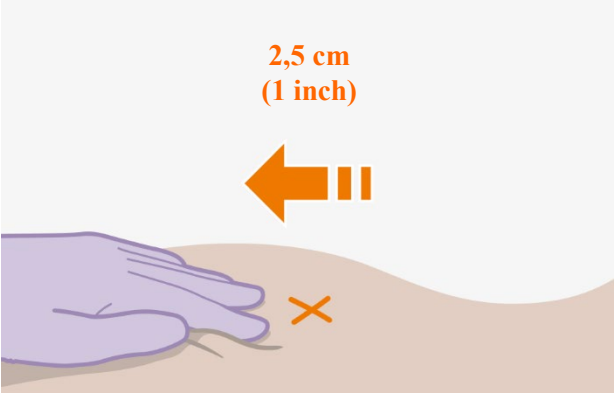
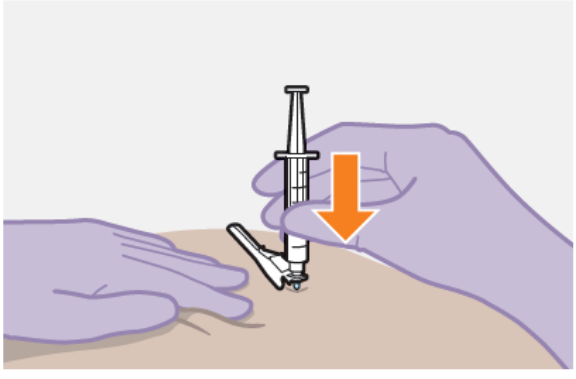
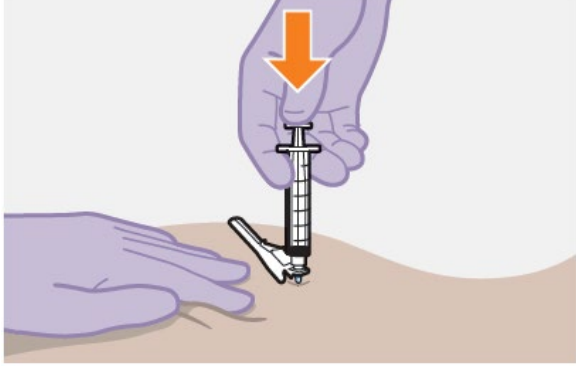
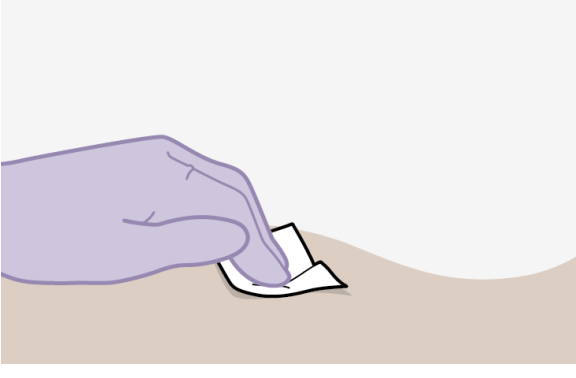
### 17. Fjern overskydende væske

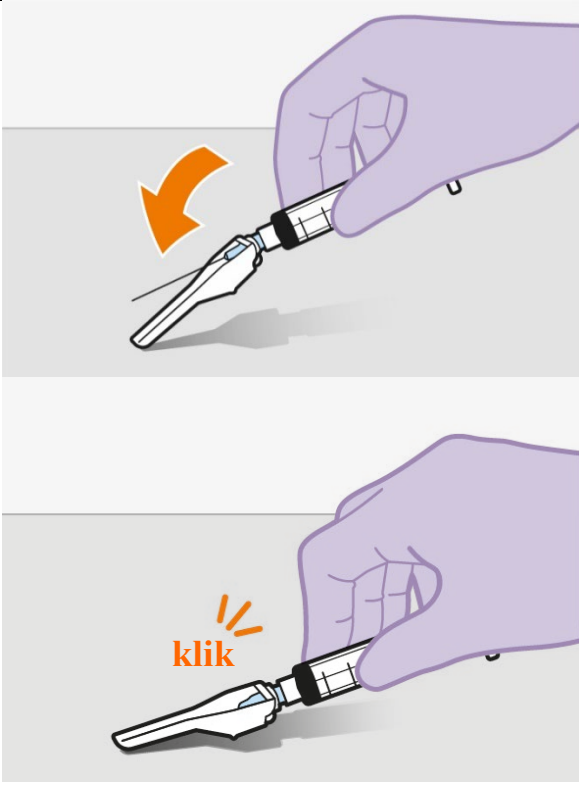


- Hold sprøjten, så kanylen peger opad. Tryk stemplet ned til 2 ml dosen for at fjerne ekstra væske og eventuelle luftbobler.

**Bemærk:** Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet. Lad huden lufttørre, før du fortsætter.

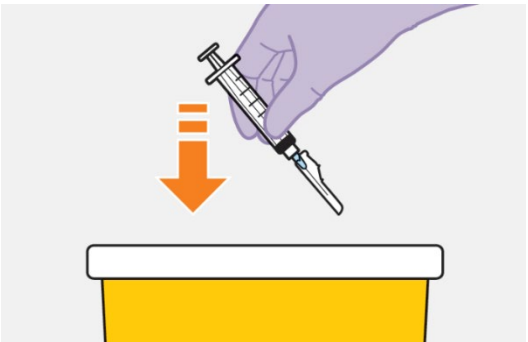
### 18. Stræk huden

	<p>Brug z-injektionsteknikken til at minimere lækage af lægemiddel fra injektionsstedet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved hjælp af et fast træk i den hud, der dækker injektionsstedet, flyttes huden ca. 2,5 cm (1 inch).</li> <li>• Hold den i denne position under injektionen.</li> </ul>
<p><b>19. Stik kanylen ind</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stik kanylen ind i hele sin dybde, eller dybt nok til at nå musklen.</li> </ul>
<p><b>20. Injicér dosen</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold stadig huden strakt, og tryk langsomt stemplet hele vejen ned.</li> <li>• Sørg for, at sprøjten er tom.</li> <li>• Træk kanylen ud, og slip straks den udstrakte hud.</li> </ul>
<p><b>21. Vurdér injektionsstedet</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Læg tryk på injektionsstedet med et gazekompres.</li> <li>• Der kan bruges et lille plaster, hvis det bløder.</li> </ul> <p><b>▮ Du må ikke massere området.</b></p>
<p><b>22. Sikr kanylen</b></p>	


	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fold kanylebeskyttelsen over kanylen.</li> <li>• Læg forsigtigt tryk på ved at bruge en hård overflade til at låse kanylebeskyttelsen på plads.</li> <li>• Kanylebeskyttelsen giver et klik, når den låser.</li> </ul>
---	---

Efter injektionen

**23. Sikker bortskaffelse**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortskaf brugte kanyler, sprøjter, hætteglas og hætteglasadapters ifølge lokale sundheds- og sikkerhedsregler.</li> </ul>
---	--

**Gentag for det andet lægemiddel**

 <p><b>Gentag alle trin for det andet lægemiddel</b></p>	<p>Hvis du endnu ikke har injiceret begge lægemidler, skal du bruge trinene til klargøring og injektion for rilpivirin, som har sin egen specifikke brugsvejledning.</p>
---	--

**Spørgsmål og svar**

**1. Hvor længe kan medicinen blive i sprøjten?**  
 Fra et mikrobiologisk synspunkt skal suspensionen, når den er trukket op i sprøjten, anvendes straks. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 2 timer ved 25 °C.

## **2. Hvorfor skal jeg injicere luft i hætteglasset?**

Når der injiceres 1 ml luft i hætteglasset, bliver det lettere at trække dosen op i sprøjten.

Uden luften kan noget af væsken utilsigtet flyde tilbage i hætteglasset, så der er mindre tilbage i sprøjten end beregnet.

## **3. Har det nogen betydning, hvilken rækkefølge jeg giver lægemidlerne i?**

Nej, rækkefølgen er ikke vigtig.

## **4. Hvis pakningen har været opbevaret i køleskabet, er det så sikkert at opvarme hætteglasset til stuetemperatur på en hurtigere måde?**

Det er bedst at lade hætteglasset få stuetemperatur naturligt. Du kan dog bruge varmen fra dine hænder til at få opvarmningstiden til at gå hurtigere, men sørg for, at hætteglasset ikke bliver varmere end 30 °C.

Du må ikke bruge nogen anden opvarmningsmetode.

## **5. Hvorfor anbefales ventrogluteal administration?**

Det anbefales at anvende ventrogluteal fremgangsmåde i gluteus medius musklen, fordi den er placeret væk fra større nerver og blodkar. En dorso-gluteal fremgangsmåde i gluteus maximus-musklen er acceptabel, hvis dette foretrækkes af sundhedspersonen. Injektionen må ikke administreres på nogen andre steder.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Vocabria 600 mg depotinjektionsvæske, suspension cabotegravir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Vocabria
3. Sådan skal du bruge Vocabria injektioner
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Vocabria injektionsvæske indeholder det aktive stof cabotegravir. Cabotegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere (INI'er)*.

Vocabria injektionsvæske anvendes til behandling af hiv (human immundefekt virus)-infektion hos voksne i alderen 18 år og derover, som også får et andet antiretroviralt lægemiddel, der hedder rilpivirin, og hvis hiv-1-infektion er under kontrol.

Injektioner med Vocabria helbreder ikke hiv-infektion, men de holder mængden af virus i kroppen på et lavt niveau. Dette hjælper med at bevare antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

**Vocabria injektionsvæske gives altid** i kombination med en anden injektionsvæske af et antiretroviralt lægemiddel, der hedder *rilpivirin injektionsvæske*. Se indlægssedlen for rilpivirin for oplysninger om det lægemiddel.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Vocabria

##### Du må ikke få en injektion med Vocabria

- hvis du er **allergisk (overfølsom)** over for cabotegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vocabria (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et af disse lægemidler, da de kan påvirke virkningen af Vocabria:
  - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital** (lægemidler til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald).
  - **rifampicin eller rifapentin** (lægemidler til behandling af visse bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).

→ Hvis du tror, at dette gælder for dig, **skal du kontakte lægen.**

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Allergisk reaktion

Vocabria indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, inklusiv cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en *overfølsomhedsreaktion*. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du får Vocabria.

→ **Læs oplysningerne** under punkt 4 i denne indlægsseddel.

### Leverproblemer, herunder hepatitis B og/eller C

Fortæl lægen, hvis du har eller har haft problemer med din lever, herunder hepatitis B og/eller C. Din læge vil vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage Vocabria.

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager medicin mod hiv-infektion, udvikler andre tilstande, der kan være alvorlige. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Vocabria. De omfatter:

- symptomer på infektioner
- symptomer på leverskade

→ **Læs oplysningerne** i punkt 4 i denne indlægsseddel (bivirkninger).

Hvis du får nogen symptomer på infektion eller leverskade:

→ **Fortæl det straks til lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har sagt det.

### Regelmæssige aftaler er vigtige

Det er vigtigt, at du **møder op til dine planlagte aftaler**, så du kan få din injektion af Vocabria og holde din hiv-infektion under kontrol og forhindre sygdommen i at blive værre. Tal med lægen, hvis du overvejer at stoppe behandlingen. Hvis du får din injektion af Vocabria for sent, eller hvis du stopper med at få Vocabria, skal du tage andre lægemidler til behandling af hiv-infektion og for at mindske risikoen for at udvikle viral resistens.

**Vocabria injektionsvæske er et langtidsvirkende lægemiddel.** Hvis du stopper behandlingen, kan der være lave niveauer af cabotegravir (det aktive stof i Vocabria) i kroppen i op til 12 måneder eller mere efter din sidste injektion. Disse lave niveauer af cabotegravir vil ikke beskytte dig mod virussen, og virussen kan blive resistent. Du skal starte på en anden hiv-behandling inden for én måned efter din sidste injektion med Vocabria, hvis du får månedlige injektioner, og inden for to måneder efter din sidste injektion med Vocabria, hvis du får injektioner hver anden måned.

### Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

### Brug af anden medicin sammen med Vocabria injektionsvæske

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin, eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også anden medicin, som ikke er købt på recept.

**Vocabria må ikke gives** sammen med visse andre lægemidler. (se "Du må ikke få en injektion med Vocabria" tidligere i punkt 2).

**Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Vocabria** eller gøre det mere sandsynligt, at du får **bivirkninger**. Vocabria kan også påvirke virkningen af nogle andre lægemidler.

**Fortæl lægen**, hvis du tager:

- **rifabutin** (til behandling af nogle bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).
- ➔ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager dette lægemiddel. Lægen kan beslutte, at du har brug for flere kontroller.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

➔ **Kontakt lægen**, før du får en injektion med Vocabria

#### **Graviditet**

- **Vocabria bør ikke anvendes under graviditeten.** Hvis det er nødvendigt, vil din læge overveje fordelene for dig og risikoen for dit barn ved at få Vocabria-injektioner, mens du er gravid. Hvis du planlægger at få et barn, **skal du tale med din læge på forhånd**
- Hvis du er blevet gravid, må du ikke stoppe med at få Vocabria-injektioner uden at konsultere din læge.

#### **Amning**

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

**Det er ukendt**, om indholdsstofferne i Vocabria injektionsvæske udskilles i modermælken. Det er dog muligt, at cabotegravir stadig kan udskilles i modermælken i 12 måneder efter den sidste injektion med Vocabria.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Vocabria kan gøre dig svimmel** og give dig andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

**Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

## **3. Sådan vil du få injektioner med Vocabria**

Du vil få Vocabria **som en injektion**, enten én gang hver måned eller én gang hver 2. måned, sammen med en anden injektion af et lægemiddel, der hedder rilpivirin. Din læge vil informere dig om din doseringsplan.

Du vil få Vocabria af en sygeplejerske eller læge ved en injektion i musklen i din bagdel (*intramuskulær, også kaldet i.m., injektion*).

**Når du påbegynder din behandling** med Vocabria kan du og din læge beslutte enten at påbegynde behandlingen med Vocabria tabletter eller at påbegynde behandlingen med Vocabria injektion:

Hvis du beslutter at starte behandlingen med tabletter, vil lægen bede dig om:

- at tage én 30 mg Vocabria tablet og én 25 mg rilpivirin tablet, én gang dagligt i omtrent **én måned**
- derefter at få injektioner **hver måned eller hver anden måned**

Den første måned med Vocabria og rilpivirin tabletter kaldes den orale **indledningsperiode**. Den gør det muligt for lægen at vurdere, om det er hensigtsmæssigt at fortsætte med injektioner.

## Injektionsplan for månedlig dosering

Hvilken medicin	Hvornår	
	Første injektion	Anden injektion og månedligt fremefter
Vocabria	600 mg injektionsvæske	400 mg injektionsvæske hver måned
Rilpivirin	900 mg injektionsvæske	600 mg injektionsvæske hver måned

## Injektionsplan for dosering hver 2. måned

Hvilken medicin	Hvornår	
	Første og anden injektion med en måneds mellemrum	Tredje injektion og hver anden måned fremefter
Vocabria	600 mg injektion	600 mg injektion hver 2. måned
Rilpivirin	900 mg injektion	900 mg injektion hver 2. måned

### Hvis du har glemt at få en injektion med Vocabria

➔ **Kontakt straks lægen** for at aftale en ny tid.

Det er vigtigt, at du overholde dine regelmæssige aftaler, så du kan få din injektion og holde din hiv-infektion under kontrol og forhindre sygdommen i at blive værre. Tal med lægen, hvis du overvejer at stoppe behandlingen.

**Tal med lægen**, hvis du ikke tror, at du vil kunne få din injektion med Vocabria på det sædvanlige tidspunkt. Din læge vil måske anbefale dig at tage Vocabria tabletter eller anden hiv-behandling i stedet for, indtil det er muligt for dig at få en injektion med Vocabria igen.

### Hvis du har fået for meget Vocabria injektionsvæske

Du vil få dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske, så det er usandsynligt, at du får for meget. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret.

### Du må ikke stoppe med at få injektioner af Vocabria, medmindre lægen har sagt det.

Fortsæt med at få injektioner med Vocabria så længe, som lægen anbefaler det. Du må ikke stoppe, medmindre lægen anbefaler dig det. Hvis du stopper, skal lægen starte dig op på en anden hiv-behandling inden for en måned efter din sidste injektion med Vocabria, hvis du får månedlige injektioner, og inden for to måneder efter din sidste injektion med Vocabria, hvis du får injektioner hver anden måned. På den måde nedsættes risikoen for at udvikle viral resistens.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.



## Allergiske reaktioner

Vocabria indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, inklusiv cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en overfølsomhedsreaktion.

Hvis du får nogen af følgende symptomer:

- hududslæt (*udslæt, nældefeber*)
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), der giver vejtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

→ **Gå straks til lægen.** Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser for at kontrollere din lever, dine nyrer eller dit blod og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Vocabria.

## Meget almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- reaktioner på injektionsstedet. I kliniske studier var de generelt lette til moderate og blev mindre hyppige med tiden. Symptomerne kan omfatte:
  - meget almindelig: smerte og ubehag, en hård masse eller knude
  - almindelig: rødme, kløe, hævelse, lokal varmekølelse, blå mærker (som kan omfatte misfarvning eller ansamling af blod under huden)
  - ikke almindelig: følelseløshed, mindre blødning, en byld (ansamling af pus) eller cellulitis (varme, hævelse eller rødme)
- Feber som kan forekomme inden for en uge efter injektionerne.

## Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- depression
- angst
- unormale drømme
- problemer med at sove (*insomni*)
- svimmelhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- diarré
- udslæt
- muskelsmerter (*myalgi*)
- manglende energi (*træthed*)
- en følelse af svaghed (*asteni*)
- generel utilpashed
- vægtøgning.

## Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- selvmordsforsøg og selvmordstanker (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- allergisk reaktion (*overfølsomhed*)
- nældefeber (*udslæt*)
- hævelse, nogle gange i ansigtet eller munden (angioødem), der forårsager vejtrækningsbesvær
- døsigthed (*somnolens*)
- ørthed under eller efter en injektion. Dette kan medføre besvimelse

- leverskader (tegnene kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, appetitløshed, kløe, ømhed i maven, lys afføring eller usædvanligt mørk urin)
- ændringer i leverblodprøver (stigning i *transaminaser* eller stigning i *bilirubin*).

#### Andre bivirkninger, der kan ses via blodprøver

- en stigning i lipase (som er et stof, der produceres af bugspytkirtlen).

#### Andre mulige bivirkninger

Personer, der får behandling med Vocabria og rilpivirin mod hiv, kan få andre bivirkninger.

#### Betændelse i bugspytkirtlen

Hvis du får stærke smerter i maven, kan dette skyldes betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

→ **Fortæl det til lægen**, især hvis smerten spreder sig og bliver værre.

#### Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svagt immunsystem og har større sandsynlighed for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når de begynder behandlingen, bliver immunsystemet stærkere, så kroppen begynder at bekæmpe infektioner.

Der kan udvikles symptomer på infektion og betændelse, som skyldes enten:

- gamle, skjulte infektioner, der blusser op igen, når kroppen bekæmper dem.
- immunsystemet angriber sundt kropsvæv (*autoimmune sygdomme*).

Der kan udvikles symptomer på autoimmune sygdomme flere måneder efter, du begynder at tage medicin til behandling af din hiv-infektion.

Symptomerne kan omfatte:

- **muskelsvaghed** og/eller **muskelsmerter**
- **ledsmerter** eller **hævelse**
- **svaghed**, der starter i hænder og fødder og bevæger sig op mod kroppen
- **hjerterbanken** eller **rysten**
- **hyperaktivitet** (overdreven rastløshed og bevægelse).

#### Hvis du får nogen symptomer på infektion:

→ **Fortæl det straks til lægen**. Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har sagt det.

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Må ikke nedfryses.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Vocabria indeholder:

- Aktivt stof: cabotegravir.

Hvert 3 ml hætteglas indeholder 600 mg cabotegravir.

Øvrige indholdsstoffer:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Vand til injektionsvæsker

### Udseende og pakningsstørrelser

Cabotegravir depotinjektionsvæske, suspension leveres i et brunt hætteglas med gummiprop. Pakningen indeholder også 1 sprøjte, 1 hætteglasadapter og 1 injektionskanyle.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Holland

### Fremstiller

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viiivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viiivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:**

**Vocabria 3 ml injektionsvæske – Brugsvejledning:**

### **Resumé**

En komplet dosis kræver to injektioner: **VOCABRIA og rilpivirin**

3 ml cabotegravir og 3 ml rilpivirin.

Cabotegravir og rilpivirin er suspensioner, der ikke skal yderligere fortyndes eller rekonstitueres. Klargøringstrinene er ens for begge lægemidler. Følg omhyggeligt disse instruktioner, når du forbereder suspensionen til injektion for at undgå lækage.

Cabotegravir og rilpivirin er kun til intramuskulær anvendelse. Begge injektioner skal administreres i glutealområdet.

**Bemærk:** Ventroglutealområdet anbefales. Administrationsrækkefølgen er ikke vigtig.



### **Oplysninger om opbevaring**

• Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**Må ikke** nedfryses.

### **Din pakning indeholder**

- 1 hætteglas med cabotegravir
- 1 hætteglasadapter
- 1 sprøjte
- 1 injektionskanyle (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 38 mm])

Vurdér patientens bygning, og brug lægefaglig vurdering til at udvælge en passende kanylelængde.

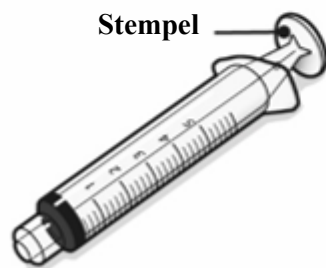
### Hætteglas med cabotegravir



### Hætteglasadapter

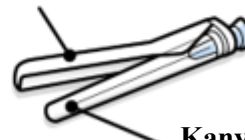


### Sprøjte



### Injektionskanyle

#### Kanylebeskyttelse



### Du har også brug for

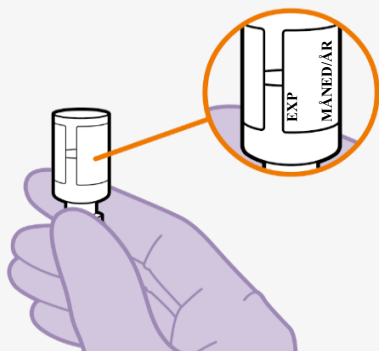
- Ikke-sterile handsker
  - 2 alkoholservietter
  - 2 gazekompresser
  - En egnet beholder til skarpe genstande
- Sørg for at holde rilpivirin-pakningen tæt på inden start.



### Klargøring

#### 1. Inspicer hætteglasset

**Kontrollér udløbsdato og lægemiddel**



- Kontrollér, at udløbsdatoen ikke er overskredet.
- Inspicer straks hætteglasset. Hvis du ser fremmedlegemer, må du ikke bruge produktet.

**Bemærk:** Hætteglasset med cabotegravir har en brun farvetone i glasset. **Må ikke** anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet.

#### 2. Vent 15 minutter



Vent 15 minutter



- Hvis pakningen har været opbevaret i køleskab, skal den tages ud af køleskabet, og du skal vente mindst 15 minutter, før du er klar til at give injektionen. Det skyldes, at medicinen skal have stuetemperatur.

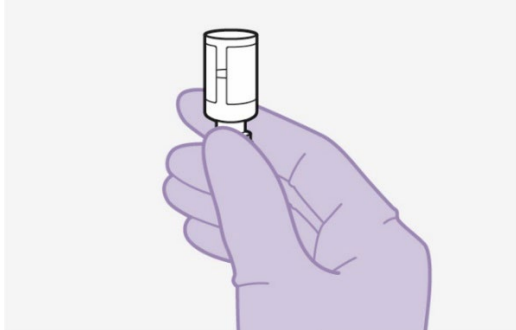
### 3. Ryst kraftigt

10 sek.



- Hold godt fast på hætteglasset og ryst det kraftigt i 10 sekunder som vist.

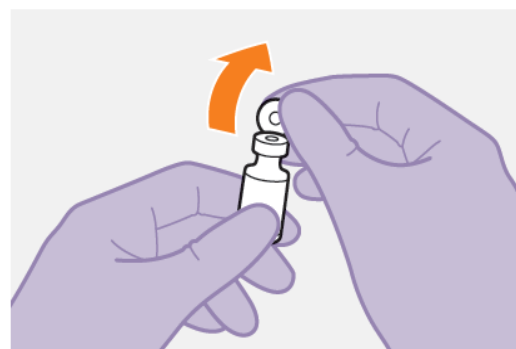
### 4. Kontrollér suspension



- Vend hætteglasset på hovedet, og kontrollér resuspensionen. Den skal se ensartet ud. Hvis suspensionen ikke er ensartet, skal hætteglasset rystes igen.
- Det er også normalt at se små luftbobler

**Bemærk:** Rækkefølgen for klargøring af hætteglas er ikke vigtig.

### 5. Tag hætteglassets låg af

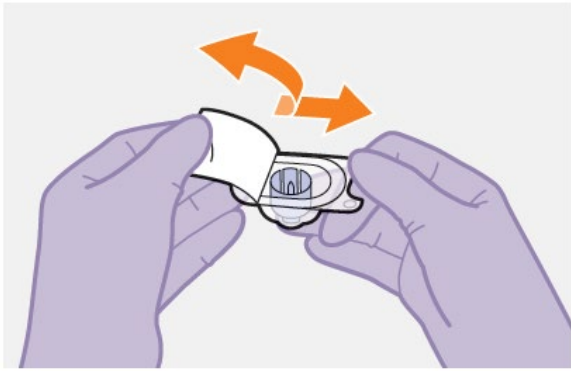


- Tag hætteglassets låg af.
- Aftør gummiproppen med en alkoholserviet.

**Du må ikke** lade noget røre gummiproppen efter, du har aftørret den.

### 6. Åbn hætteglasadapteren

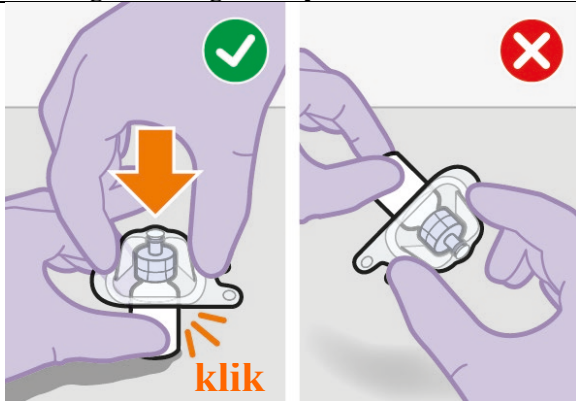




- Træk papirbagsiden af emballagen til hætteglasadapteren.

**Bemærk:** Fjern **ikke** adapteren fra emballagen til næste trin. Adapteren falder **ikke ud**, når dens emballage vendes på hovedet.

### 7. Fastgør hætteglasadapteren



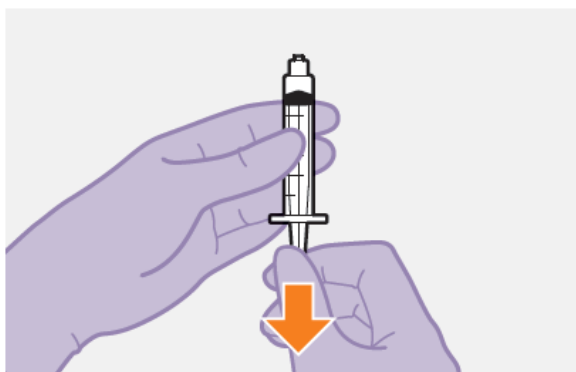
- Placer hætteglasset på en flad overflade.
- Tryk hætteglasadapteren lige ned på hætteglasset som vist.
- Hætteglasadapteren klikker sikkert på plads.

### 8. Løft emballagen af



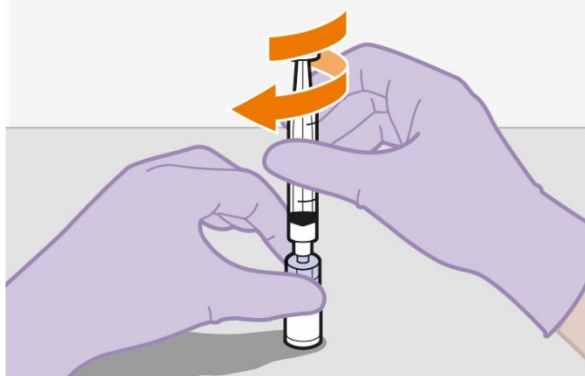
- Løft hætteglasadapterens emballage af som vist.

### 9. Klargøring af sprøjten



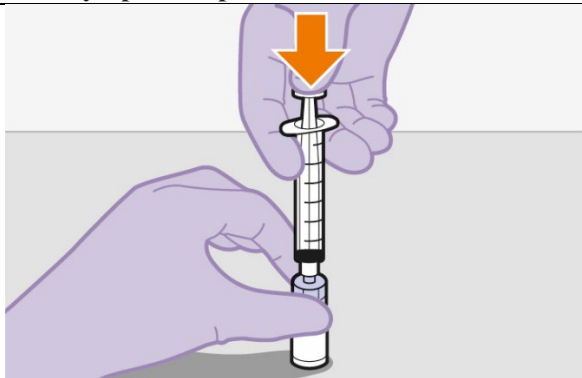
- Tag sprøjten ud af emballagen.
- Træk 1 ml luft op i sprøjten. Dette vil gøre det lettere at trække væsken op senere.

### 10. Fastgør sprøjten



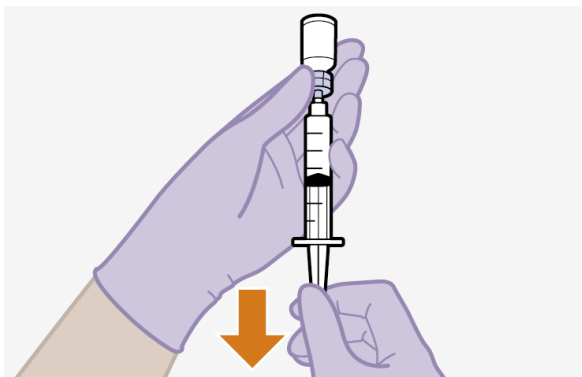
- Hold godt fast på hætteglasadapteren og hætteglasset som vist.
- Skru sprøjten godt fast på hætteglasadapteren.

### 11. Tryk på stemplet



- Tryk stemplet helt ned for at skubbe luften ind i hætteglasset.

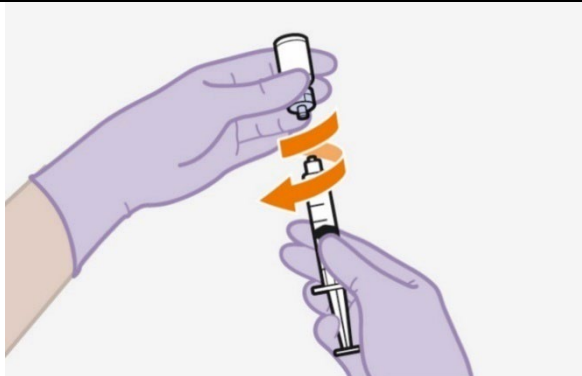
### 12. Træk langsomt dosen op



- Vend sprøjten og hætteglasset om, og træk langsomt så meget væske som muligt op i sprøjten. Der kan være mere væske end dosens mængde.

**Bemærk:** Hold sprøjten oprejt for at undgå lækage.

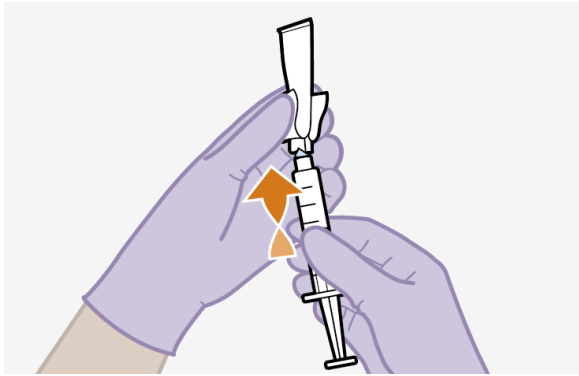
### 13. Skru sprøjten af



- Hold sprøjtestemplet fast på plads som vist for at forhindre lækage. Det er normalt at mærke lidt modtryk.
- Skru sprøjten af hætteglasadapteren, mens hætteglasadapteren holdes som vist.

**Bemærk:** Kontrollér, at cabotegravirsuspensionen ser ensartet ud og er hvid til let lys rød.

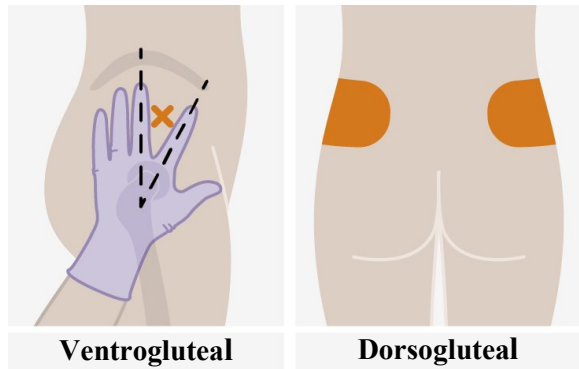
### 14. Fastgør kanylen



- Åbn kanylens emballage delvist, så du har adgang til den nederste del af kanylen.
- Imens sprøjten holdes opret, skal du skrue sprøjten godt fast på kanylen.
- Fjern kanylens emballage fra kanylen.

## Injektion

### 15. Klargør injektionsstedet



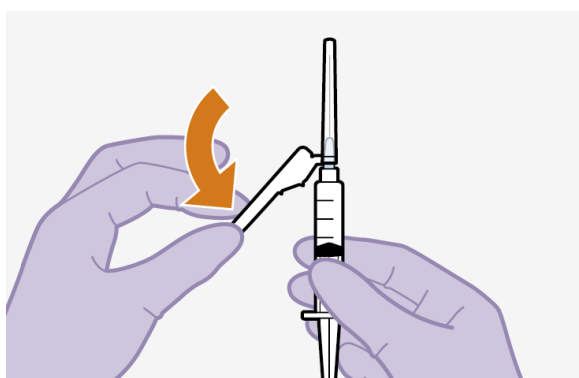
Injektionerne skal administreres i glutealområdet. Vælg blandt følgende områder til injektionen:

- Ventrogluteal (anbefales)
- Dorsogluteal (øvre ydre kvadrant)

**Bemærk:** Kun til intramuskulær anvendelse i glutealmusklen.

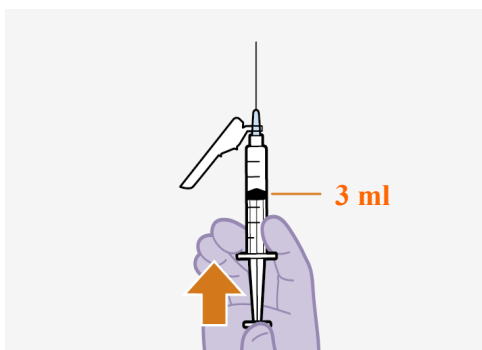
**Må ikke** injiceres intravenøst.

### 16. Tag hættten af



- Fold kanylebeskyttelsen væk fra kanylen.
- Træk kanylens hætte af.

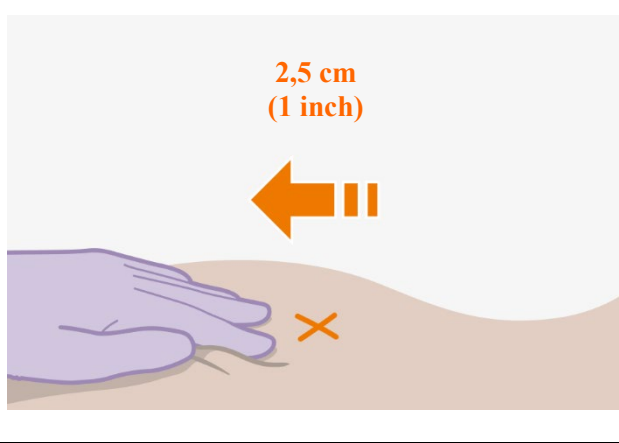
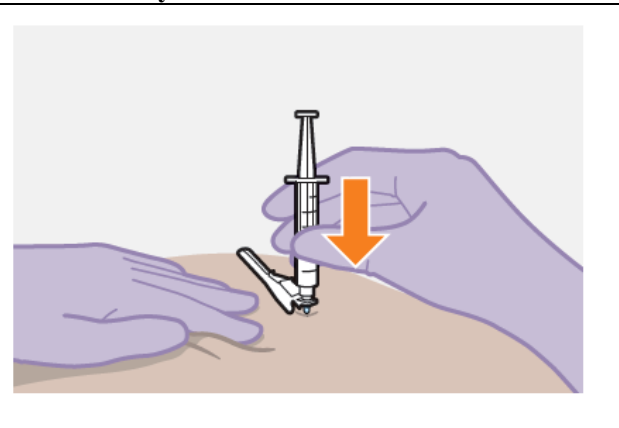
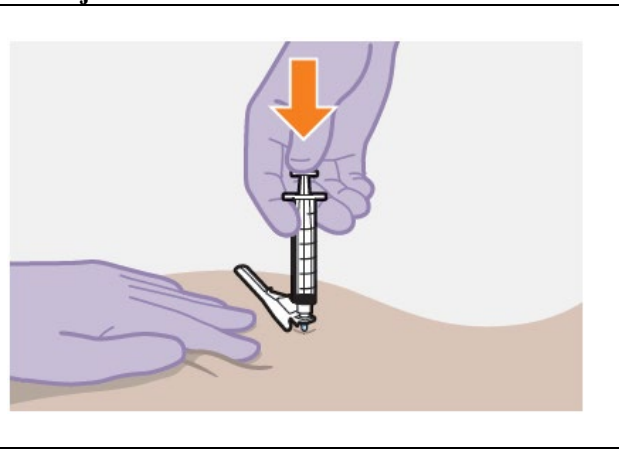
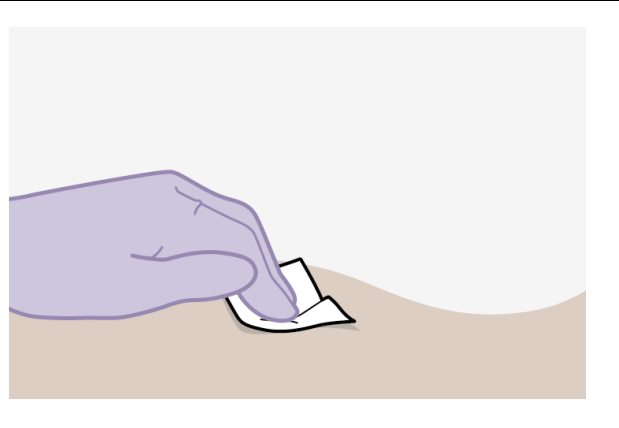
### 17. Fjern overskydende væske

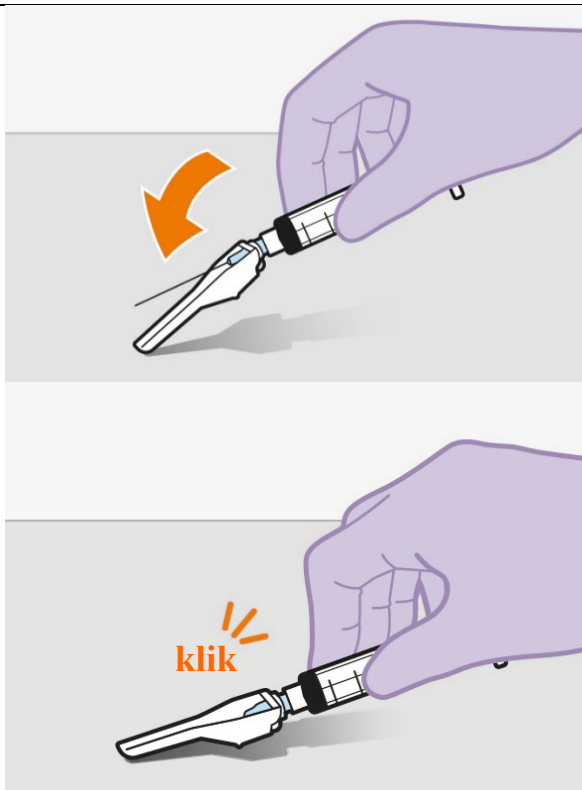


- Hold sprøjten, så kanylen peger opad. Tryk stemplet ned til 3 ml dosen for at fjerne ekstra væske og eventuelle luftbobler.

**Bemærk:** Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet. Lad huden lufttørre, før du fortsætter.

### 18. Stræk huden

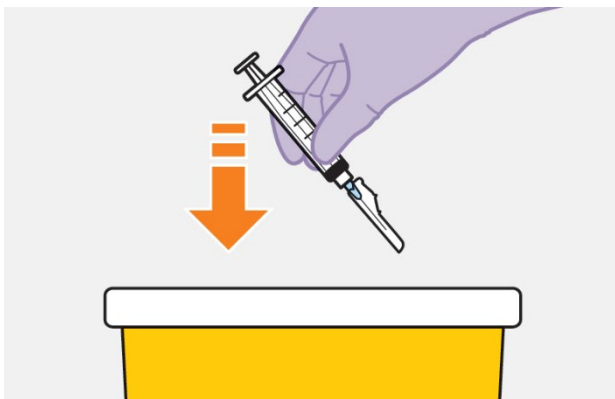
	<p>Brug z-injektionsteknikken til at minimere lækage af lægemiddel fra injektionsstedet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved hjælp af et fast træk i den hud, der dækker injektionsstedet, flyttes huden ca. 2,5 cm (1 inch).</li> <li>• Hold den i denne position under injektionen.</li> </ul>
<p><b>19. Stik kanylen ind</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stik kanylen ind i hele sin dybde, eller dybt nok til at nå musklen.</li> </ul>
<p><b>20. Injicér dosen</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold stadig huden strakt, og tryk langsomt stemplet hele vejen ned.</li> <li>• Sørg for, at sprøjten er tom.</li> <li>• Træk kanylen ud, og slip straks den udstrakte hud.</li> </ul>
<p><b>21. Vurdér injektionsstedet</b></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Læg tryk på injektionsstedet med et gazekompres.</li> <li>• Der kan bruges et lille plaster, hvis det bløder.</li> </ul> <p><b>!</b> Du må ikke massere området.</p>
<p><b>22. Sikr kanylen</b></p>	



- Fold kanylebeskyttelsen over kanylen.
- Læg forsigtigt tryk på ved at bruge en hård overflade til at låse kanylebeskyttelsen på plads.
- Kanylebeskyttelsen giver et klik, når den låser.

Efter injektionen

### 23. Sikker bortskaffelse



- Bortskaf brugte kanyler, sprøjter, hætteglas og hætteglasadaptore ifølge lokale sundheds- og sikkerhedsregler.

Gentag for det andet lægemiddel



Hvis du endnu ikke har injiceret begge lægemidler, skal du bruge trinene til klargøring og injektion for rilpivirin, som har sin egen specifikke brugsvejledning.

Spørgsmål og svar

1. Hvor længe kan medicinen blive i sprøjten?

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal suspensionen, når den er trukket op i sprøjten, anvendes straks. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 2 timer ved 25 °C.

## **2. Hvorfor skal jeg injicere luft i hætteglasset?**

Når der injiceres 1 ml luft i hætteglasset, bliver det lettere at trække dosen op i sprøjten.

Uden luften kan noget af væsken utilsigtet flyde tilbage i hætteglasset, så der er mindre tilbage i sprøjten end beregnet.

## **3. Har det nogen betydning, hvilken rækkefølge jeg giver lægemidlerne i?**

Nej, rækkefølgen er ikke vigtig.

## **4. Hvis pakningen har været opbevaret i køleskabet, er det så sikkert at opvarme hætteglasset til stuetemperatur på en hurtigere måde?**

Det er bedst at lade hætteglasset få stuetemperatur naturligt. Du kan dog bruge varmen fra dine hænder til at få opvarmningstiden til at gå hurtigere, men sørg for, at hætteglasset ikke bliver varmere end 30 °C.

Du må ikke bruge nogen anden opvarmningsmetode.

## **5. Hvorfor anbefales ventrogluteal administration?**

Det anbefales at anvende ventrogluteal fremgangsmåde i gluteus medius musklen, fordi den er placeret væk fra større nerver og blodkar. En dorso-gluteal fremgangsmåde i gluteus maximus-musklen er acceptabel, hvis dette foretrækkes af sundhedspersonen. Injektionen må ikke administreres på nogen andre steder.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Vocabria 30 mg filmovertrukne tabletter cabotegravir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vocabria tabletter
3. Sådan skal du tage Vocabria tabletter
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Vocabria tabletter indeholder det aktive stof cabotegravir. Cabotegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere (INI'er)*.

Vocabria tabletter anvendes til behandling af hiv (human immundefekt virus)-infektion hos voksne i alderen 18 år og derover, som også tager et andet antiretroviralt lægemiddel, der hedder rilpivirin, og hvis hiv-1-infektion er under kontrol.

Vocabria tabletter helbreder ikke hiv-infektion, men de holder mængden af virus i kroppen på et lavt niveau. Dette hjælper med at bevare antallet af CD4+-celler i dit blod. CD4+-celler er en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Din læge vil råde dig at tage Vocabria tabletter, før du får din første injektion med Vocabria.

Hvis du får injektioner med Vocabria, men du ikke er i stand til at få din injektion, kan lægen også anbefale, at du tager Vocabria tabletter i stedet for, indtil du kan få injektionen igen.

Vocabria tabletter gives altid i kombination med et andet antiretroviralt lægemiddel, der hedder *rilpivirin tabletter*, til behandling af hiv-infektion. Vocabria og rilpivirin tabletter vil erstatte dine aktuelle antiretrovirale lægemidler. Se indlægssedlen for rilpivirin for oplysninger om det lægemiddel.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vocabria

### Tag ikke Vocabria tabletter:

- - hvis du er **allergisk** (*overfølsom*) over for cabotegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vocabria (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et af disse lægemidler, da de kan påvirke virkningen af Vocabria:
  - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital** (lægemidler til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald)
  - **rifampicin eller rifapentin** (lægemidler til behandling af visse bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).

→ Hvis du tror, at dette gælder for dig, **skal du kontakte lægen.**

### Advarsler og forsigtighedsregler

#### Allergisk reaktion

Vocabria indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, inklusiv cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en overfølsomhedsreaktion. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Vocabria.

→ **Læs oplysningerne** under punkt 4 i denne indlægsseddel.

#### Leverproblemer, herunder hepatitis B og/eller C

Fortæl lægen, hvis du har eller har haft problemer med din lever, herunder hepatitis B og/eller C. Din læge vil vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage Vocabria.

#### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager medicin mod hiv-infektion, udvikler andre tilstande, der kan være alvorlige. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Vocabria. De omfatter:

- symptomer på infektioner
- symptomer på leverskade.

→ **Læs oplysningerne** i punkt 4 i denne indlægsseddel (se "Bivirkninger" i punkt 4 i denne indlægsseddel).

Hvis du får nogen symptomer på infektion eller leverskade:

→ **Fortæl det straks til lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har sagt det.

#### Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

#### Brug af anden medicin sammen med Vocabria tabletter

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også anden medicin, som ikke er købt på recept.

**Vocabria må ikke tages** sammen med visse andre lægemidler (se "Tag ikke Vocabria tabletter" tidligere i punkt 2):

**Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Vocabria** eller gøre det mere sandsynligt, at du får **bivirkninger**. Vocabria kan også påvirke virkningen af nogle andre lægemidler.



**Fortæl lægen**, hvis du tager nogle af de lægemidler, der står på følgende liste:

- **Lægemidler kaldet antacida (syreneutraliserende lægemidler) til behandling af fordøjelsesbesvær og halsbrand.** Antacida kan forhindre, at medicinen i Vocabria tabletter bliver optaget i din krop.  
**Du må ikke tage sådanne lægemidler** i 2 timer umiddelbart før du tager Vocabria eller i mindst 4 timer efter du har taget det.
  - **rifabutin** (til behandling af nogle bakterieinfektioner, såsom tuberkulose).
- ➔ **Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogle af disse lægemidler. Lægen vil beslutte, om du har brug for flere kontroller.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

➔ **Kontakt lægen**, før du tager Vocabria.

### Graviditet

- **Vocabria bør ikke anvendes under graviditeten.** Hvis det er nødvendigt, vil din læge overveje fordelene for dig og risikoen for dit barn ved at tage Vocabria, mens du er gravid. Hvis du planlægger at få et barn, **skal du tale med din læge på forhånd**
- Hvis du er blevet gravid, må du ikke stoppe med at tage Vocabria uden at konsultere din læge.

### Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

**Det er ukendt**, om indholdsstofferne i Vocabria tabletter udskilles i modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

**Vocabria kan gøre dig svimmel** og give dig andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

➔ **Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

### Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Vocabria

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 3. Sådan skal du tage Vocabria

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Vocabria tabletter skal altid tages sammen med et andet hiv-lægemiddel (rilpivirin tabletter). Du skal også følge anvisningerne for rilpivirin nøje. Indlægssedlen følger med i kationen til rilpivirin.

Doseringsplan for Vocabria tabletter efterfulgt af månedlige injektioner

Hvilken medicin	Hvornår		
	Måned 1 (mindst 28 dage)	Måned 2 efter én måned med tabletter	Måned 3 og fremefter
Vocabria	30 mg tablet én gang dagligt	600 mg injektion	400 mg månedlig injektion
Rilpivirin	25 mg tablet én gang dagligt	900 mg injektion	600 mg månedlig injektion

Dosingsplan for Vocabria tabletter efterfulgt af injektioner hver 2. måned

Hvilken medicin	Hvornår		
	Måned 1 (mindst 28 dage)	Måned 2 og Måned 3 efter én måned med tabletter	Måned 5 og fremefter
Vocabria	30 mg tablet én gang dagligt	600 mg injektion	600 mg injektion hver 2. måned
Rilpivirin	25 mg tablet én gang dagligt	900 mg injektion	900 mg injektion hver 2. måned

**Når du påbegynder din behandling** med Vocabria kan du og din læge beslutte enten at påbegynde behandlingen med Vocabria tabletter eller at påbegynde behandlingen med Vocabria injektion:

Hvis du beslutter at starte behandlingen med tabletter, vil lægen bede dig om:

- at tage én 30 mg Vocabria tablet og én 25 mg rilpivirin tablet, én gang dagligt i omtrent **én måned**
- derefter at få injektioner **hver måned eller hver anden måned**

Den første måned med Vocabria og rilpivirin tabletter kaldes den orale **indledningsperiode**. Den gør det muligt for lægen at vurdere, om det er hensigtsmæssigt at fortsætte med injektioner.

### Sådan skal du tage tabletterne

Vocabria tabletter skal synkes med en lille smule vand.

Vocabria kan tages med eller uden mad. Men når Vocabria tages samtidig med rilpivirin, skal begge tabletter tages med et måltid.

### Hvis du ikke kan få din månedlige injektion med Vocabria

Hvis du ikke er i stand til at få din injektion med Vocabria, kan lægen anbefale dig at tage Vocabria tabletter eller anden hiv-behandling i stedet for, indtil du kan få en injektion igen.

### Syreneutraliserende lægemidler (antacida)

Syreneutraliserende lægemidler, som bruges til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand**, kan modvirke optagelsen af Vocabria tabletter i kroppen og gøre det mindre effektivt.

**Tag ikke syreneutraliserende medicin** i 2 timer umiddelbart før du tager en Vocabria tablet eller i mindst 4 timer efter du har taget det. Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage syreneutraliserende lægemidler (antacida) sammen med Vocabria tabletter.

### Hvis du har taget for meget Vocabria

Hvis du tager for mange Vocabria tabletter, **skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for vejledning**. Tag Vocabria tabletkholderen med, hvis det er muligt.

#### **Hvis du har glemt at tage Vocabria**

Hvis du bemærker det inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor du plejer at tage Vocabria, skal du tage den glemte tablet så hurtigt som muligt. Hvis du bemærker det efter 12 timer, skal du springe denne dosis over og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

➔ **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du kaster op inden for 4 timer efter at have taget Vocabria, skal du tage en ny tablet. Hvis du kaster op mere end 4 timer efter at have taget Vocabria, behøver du ikke tage en ny tablet før din næste planlagte dosis.

#### **Du må ikke stoppe med at tage Vocabria, medmindre lægen har sagt det**

Tag Vocabria så længe som lægen anbefaler. Du må ikke stoppe, medmindre lægen anbefaler dig det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Allergiske reaktioner**

Vocabria indeholder cabotegravir, som er en integrasehæmmer. Integrasehæmmere, inklusiv cabotegravir, kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en overfølsomhedsreaktion.

Hvis du får nogen af følgende symptomer:

- hududslæt (*nældefeber, udslæt*)
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), der giver vejrtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

➔ **Gå straks til lægen**. Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser for at kontrollere din lever, dine nyrer eller dit blod og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Vocabria.

#### **Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- feber som kan forekomme inden for en uge efter injektionerne.

#### **Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- depression
- angst
- unormale drømme
- problemer med at sove (*insomni*)
- svimmelhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- diarré
- udslæt
- muskelsmerter (*myalgi*)
- manglende energi (*træthed*)

- en følelse af svaghed (*asteni*)
- generel utilpashed
- vægtøgning.

### **Ikke almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- selvmordsforsøg og selvmordstanker (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- allergisk reaktion (*overfølsomhed*)
- nældefeber (*udslæt*)
- hævelse, nogle gange i ansigtet eller munden (*angioødem*), der forårsager vejrtrækningsbesvær
- døsigthed (*somnolens*)
- leverskader (tegnene kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, appetitløshed, kløe, ømhed i maven, lys afføring eller usædvanligt mørk urin)
- ændringer i leverblodprøver (stigning i *transaminaser* eller stigning i *bilirubin*).

### **Andre bivirkninger, der kan vise sig i blodprøver**

- en stigning i lipase (som er et stof, der produceres af bugspytkirtlen)

### **Andre mulige bivirkninger**

Personer, der tager Vocabria og rilpivirin-behandling mod hiv, kan få andre bivirkninger.

### **Betændelse i bugspytkirtlen**

Hvis du får stærke smerter i maven, kan dette skyldes betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

➔ **Fortæl det til lægen**, især hvis smerten spreder sig og bliver værre.

### **Symptomer på infektion og betændelse**

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svagt immunsystem og har større sandsynlighed for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når de begynder behandlingen, bliver immunsystemet stærkere, så kroppen begynder at bekæmpe infektioner.

Der kan udvikles symptomer på infektion og betændelse, som skyldes enten:

- gamle, skjulte infektioner, der blusser op igen, når kroppen bekæmper dem.
- immunsystemet angriber sundt kropsvæv (*autoimmune sygdomme*).

Der kan udvikles symptomer på autoimmune sygdomme flere måneder efter, du begynder at tage medicin til behandling af din hiv-infektion.

Symptomerne kan omfatte:

- **muskelsvaghed** og/eller **muskelsmerter**
- **ledsmerter** eller **hævelse**
- **svaghed**, der starter i hænder og fødder og bevæger sig op ad kroppen
- **hjerterbanken** eller **rysten**
- **hyperaktivitet** (overdreven rastløshed og bevægelse).

**Hvis du får nogen symptomer på infektion og betændelse** eller hvis du bemærker nogen af ovennævnte symptomer:

➔ **Fortæl det straks til lægen**. Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har sagt det.

## **Indberetning af bivirkninger**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Vocabria indeholder**

Aktivt stof: cabotegravir. Hver tablet indeholder 30 mg cabotegravir.

Øvrige indholdsstoffer:

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Natriumstivelsesglycolat  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (E1521)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Vocabria filmovertrukne tabletter er hvide, ovale filmovertrukne tabletter, præget med "SV CTV" på den ene side.

De filmovertrukne tabletter fås i beholdere med børnesikret låg.

Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55  
3811 LP Amersfoort  
Holland

### **Fremstiller**

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3

Aranda De Duero  
Burgos 09400  
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.