

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

400 mg

Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension

600 mg

Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

400 mg

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Cabotegravir in 2 ml.

600 mg

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir in 3 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension.  
Weiße bis hellrosafarbene Suspension.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Vocabria sollte von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügen.

Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit der Rilpivirin-Injektion für die Behandlung von

HIV-1 angewendet. Aus diesem Grund sollte die Fachinformation für Rilpivirin für die empfohlene Dosierung hinzugezogen werden.

**Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion sollten medizinische Fachkräfte die Patienten, die dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen, sorgfältig ausgewählt und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionstermine beraten haben, um die Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern.**

**Nach Absetzen der Vocabria- und Rilpivirin-Injektionstherapie ist es erforderlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen (siehe Abschnitt 4.4).**

Der Facharzt und der Patient können entscheiden, entweder die Cabotegravir-Tabletten in einer oralen Einleitungsphase vor Beginn der Vocabria-Injektion anzuwenden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir zu beurteilen (siehe Tabelle 1) oder die Therapie direkt mit den Vocabria-Injektionen zu beginnen (siehe Tabelle 2 für die monatliche und Tabelle 3 für die zweimonatliche Dosierungsempfehlung).

### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)*

#### Orale Einleitungsphase („oral lead-in“)

Bei Start mit einer oralen Einleitungsphase sollten die Cabotegravir-Tabletten zusammen mit den Rilpivirin-Tabletten etwa einen Monat (mindestens 28 Tage) eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4). Eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden. Bei der Anwendung in Kombination mit Rilpivirin müssen Cabotegravir-Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Fachinformation für Cabotegravir-Tabletten).

**Tabelle 1: Dosierungsschema für die orale Einleitungsphase**

	<b>ORALE EINLEITUNGSPHASE</b>
<b>Arzneimittel</b>	<b>Während des ersten Monats (mindestens 28 Tage), gefolgt von der Initiierungsphase<sup>a</sup></b>
Cabotegravir	30 mg einmal täglich
Rilpivirin	25 mg einmal täglich

<sup>a</sup> siehe Tabelle 2 für das monatliche Injektions-Dosierungsschema und Tabelle 3 für das zweimonatliche Injektions-Dosierungsschema

### Monatliche Dosierung

#### *Initiierungsphase (600 mg, entspricht einer 3 ml-Dosis)*

Am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase („oral lead-in“) ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion eine intramuskuläre Injektion von 600 mg. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.

*Erhaltungsphase – Monatliche Folgeinjektionen (400 mg, entspricht einer 2 ml-Dosis)*

Nach der Initiierungsphase beträgt die Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase einmal monatlich 400 mg als intramuskuläre Injektion. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen in der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der monatlichen 400 mg Injektion erhalten.

**Tabelle 2: Empfohlene Dosierung während des monatlichen intramuskulären Dosierungsschemas**

	<b>INITIIERUNGSPHASE</b>	<b>ERHALTUNGSPHASE</b>
<b>Arzneimittel</b>	<b>Therapiebeginn mit der Injektion am letzten Tag entweder der bestehenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet)</b>	<b>Einen Monat nach der Initiierungsphase und anschließend monatlich</b>
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirin	900 mg	600 mg

*Dosierung alle 2 Monate*

*Initiierungsphase – Monatliche Injektionen (600 mg)*

Am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase („oral lead-in“) ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion eine intramuskuläre Injektion von 600 mg.

Einen Monat später wird eine weitere intramuskuläre Vocabria-600 mg-Injektion angewendet. Patienten können die zweite Initiierungsinjektion von 600 mg bis zu 7 Tage vor oder nach dem geplanten Zieldatum für die zweite Initiierungsinjektion erhalten.

Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.

*Erhaltungsphase – Folgeinjektionen im Abstand von 2 Monaten (600 mg)*

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase 600 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen während der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum für die zweimonatliche 600 mg Injektion erhalten.

**Tabelle 3: Empfohlene Dosierung während des zweimonatlichen intramuskulären Dosierungsschemas**

	<b>INITIIERUNGSPHASE</b>	<b>ERHALTUNGSPHASE</b>
<b>Arzneimittel</b>	<b>Therapiebeginn mit der Injektion am letzten Tag entweder der bestehenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet). Einen Monat später sollte eine zweite Initiierungsinjektion erfolgen.</b>	<b>Zwei Monate nach der letzten Injektion der Initiierungsphase und anschließend alle zwei Monate</b>

Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

*Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von monatlichen zu zweimonatlichen Injektionen*

Patienten, die von einem monatlichen Injektionsschema zu einem zweimonatlichen Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten einen Monat nach der letzten Injektion von 400 mg eine intramuskuläre Injektion von 600 mg Cabotegravir und danach alle 2 Monate 600 mg Cabotegravir erhalten.

*Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von zweimonatlichen zu monatlichen Injektionen*

Patienten, die von einem zweimonatlichen Injektionsschema auf ein monatliches Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten 2 Monate nach der letzten Injektion von 600 mg eine intramuskuläre Injektion von 400 mg Cabotegravir und danach monatlich 400 mg Cabotegravir erhalten.

Versäumte Injektionen

Patienten, die einen geplanten Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Fortführung der Therapie weiterhin angemessen ist. Siehe Tabellen 4 und 5 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

*Geplante Überbrückung („oral bridging“) eines Injektionsbesuchs (monatliche Dosierung)*

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingenommen werden, um bis zu 2 aufeinanderfolgende monatliche Injektionen zu überbrücken. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte einen Monat (+/-7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Vocabria und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung erfolgen, so wie in Tabelle 4 empfohlen.

**Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungstherapie („oral bridging“) für Patienten mit monatlichem Injektionsschema**

<b>Zeit seit der letzten Injektion</b>	<b>Empfehlung</b>
<b>≤ 2 Monate:</b>	Nehmen Sie das monatliche 400 mg Injektionsschema so schnell wie möglich wieder auf.
<b>&gt; 2 Monate:</b>	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase; fahren Sie anschließend mit dem 400 mg Injektionsschema der monatlichen Erhaltungsphase fort.

*Geplante Überbrückung („oral bridging“) eines Injektionstermins (zweimonatliche Dosierung)*

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Vocabria-Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionsbesuch zu überbrücken. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven ART (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte 2 Monate (+/-7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag

der letzten oralen Dosierung erfolgen, so wie in Tabelle 5 empfohlen.

**Tabelle 5: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungstherapie („oral bridging“) für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema**

<b>Versäumte Injektionen</b>	<b>Zeit seit der letzten Injektion</b>	<b>Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)</b>
<b>Injektion 2</b>	<b>≤ 2 Monate</b>	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase so schnell wie möglich wieder auf und fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
	<b>&gt; 2 Monate</b>	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase, gefolgt von einer zweiten 600 mg Injektion einen Monat später. Fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
<b>Ab Injektion 3</b>	<b>≤ 3 Monate</b>	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase so schnell wie möglich wieder auf und fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
	<b>&gt; 3 Monate</b>	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase, gefolgt von einer zweiten 600 mg Injektion einen Monat später. Fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.

#### *Ältere Menschen*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min), moderater (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min) oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  bis  $< 30$  ml/min und nicht unter Dialyse [siehe Abschnitt 5.2]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit terminaler Nierenerkrankung oder an Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, untersucht. Da Cabotegravir zu mehr als 99 % an Proteine bindet, wird nicht erwartet, dass die Exposition von Cabotegravir durch Dialyse verändert wird. Wenn bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, Cabotegravir angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score C [siehe Abschnitt 5.2]) untersucht. Wenn Cabotegravir bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vocabria bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung. Es sollte darauf geachtet werden, dass eine versehentliche Injektion in ein Blutgefäß vermieden wird.

Die Vocabria-Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Eine Anleitung für die Anwendung ist unter „Hinweise zur Handhabung“ in der Packungsbeilage zu finden. Diese Hinweise sollten bei der Vorbereitung der Injektionssuspension sorgfältig befolgt werden, um ein Austreten der Flüssigkeit zu vermeiden.

Die Vocabria-Injektion muss immer zusammen mit einer Rilpivirin-Injektion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist nicht wichtig. Für die empfohlene Dosierung sollte die Fachinformation für Rilpivirin-Injektion hinzugezogen werden.

Bei der Anwendung der Vocabria-Injektion sollte das medizinische Fachpersonal den *Body-Mass-Index* (BMI) des Patienten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die Nadellänge ausreicht, um den Gluteus-Muskel zu erreichen.

Die Durchstechflasche festhalten und diese 10 Sekunden kräftig schütteln. Die Durchstechflasche umdrehen und die Resuspension überprüfen. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, ist die Durchstechflasche erneut zu schütteln. Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal.

Die Injektionen müssen in die ventrogluteale (empfohlen) oder dorsogluteale Region gegeben werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### **Risiko einer Resistenz nach Behandlungsabbruch**

**Um das Risiko der Entwicklung einer Virusresistenz zu minimieren, ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen.**

Wenn der Verdacht auf virologisches Versagen besteht, muss so schnell wie möglich ein alternatives Regime angewendet werden.

#### Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion

Es können Restkonzentrationen von Cabotegravir für längere Zeiträume (bis zu 12 Monate oder länger) in der systemischen Zirkulation von Patienten verbleiben. Aus diesem Grund sollten Ärzte die Depotwirkung der Vocabria-Injektion berücksichtigen, wenn das Arzneimittel abgesetzt wird (siehe Abschnitte 4.5, 4.6, 4.7 und 4.9).

#### Baseline-Faktoren, die mit einem virologischen Versagen in Verbindung gebracht werden

Bevor mit dem Regime begonnen wird, sollte berücksichtigt werden, dass multivariate Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass virologisches Versagen häufiger auftritt, wenn diese Patienten nach dem zweimonatlichen Dosierungsschema behandelt werden als nach dem monatlichen Dosierungsschema. Bei Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  oder HIV-1 Subtyp A6/A1

Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

### Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet.

Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cabotegravir sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Cabotegravir eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cabotegravir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsoedem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2, Absatz „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion“, 4.8 und 5.1).

### Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Vocabria erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen Einleitungsphase angewendet, um Patienten mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren.

Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden (siehe Abschnitt „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion“).

### HBV-/HCV-Koinfektion

Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion wurden aus Studien mit Vocabria ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten.

Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Vocabria-Injektionen und Arzneimitteln, die die Exposition von Vocabria verringern könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung der Vocabria-Injektion mit Rifabutin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

## Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

## Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vocabria oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Vocabria-Injektion ist in Kombination mit der Rilpivirin-Injektion für die Behandlung von HIV-1 indiziert. Aus diesem Grund sollte für die damit zusammenhängenden Wechselwirkungen die Fachinformation für Rilpivirin hinzugezogen werden.

#### Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

Cabotegravir wird primär durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A9 metabolisiert. Arzneimittel, die starke UGT1A1- oder UGT1A9-Induktoren sind, vermindern voraussichtlich die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir, was zu einer fehlenden Wirksamkeit führt (siehe Abschnitt 4.3 und nachstehende Tabelle 6). Bei schlechten Metabolisierern von UGT1A1, die eine maximale klinische UGT1A1-Hemmung aufweisen, stiegen die mittlere AUC,  $C_{max}$  und  $C_{tau}$  von oralem Cabotegravir um das bis zu 1,5-Fache an. Der Einfluss eines UGT1A1-Inhibitors kann etwas ausgeprägter sein, jedoch ist dieser Anstieg voraussichtlich nicht klinisch relevant, wenn die Sicherheitsmargen von Cabotegravir in Betracht gezogen werden. Daher werden in Anwesenheit von UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Erlotinib, Sorafenib) keine Dosierungsanpassungen für Vocabria empfohlen.

Cabotegravir ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), es wird allerdings bei der gleichzeitigen Anwendung mit entweder P-gp- oder BCRP-Inhibitoren aufgrund der hohen Permeabilität von Cabotegravir keine Resorptionsveränderung erwartet.

#### Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

*In vivo* hatte Cabotegravir keine Wirkung auf das Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Substrat Midazolam. *In vitro* induzierte Cabotegravir nicht CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

*In vitro* hemmte Cabotegravir organische Anionentransporter (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) und OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ). Daher ist bei der Co-Dosierung mit OAT1/3-Substratarzneimitteln mit engem therapeutischem Index (z. B. Methotrexat) Vorsicht geboten.

Die Vocabria- und Rilpivirin-Injektionen sind zur Anwendung als vollständige Therapie zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 vorgesehen und sollten nicht mit anderen antiretroviralen

Arzneimitteln zur Behandlung von HIV angewendet werden. Die folgenden Informationen in Bezug auf die Arzneimittelinteraktionen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind für den Fall vorgesehen, wenn die Vocabria- und Rilpivirin-Injektionen abgebrochen werden und eine alternative antivirale Therapie begonnen werden muss (siehe Abschnitt 4.4). Auf der Grundlage des *in-vitro*- und klinischen Arzneimittelinteraktionsprofils wird nicht erwartet, dass Cabotegravir die Konzentrationen anderer antiretroviraler Arzneimittel, einschließlich Protease-Inhibitoren, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren, Entry-Inhibitoren oder Ibalizumab, verändert.

Es wurden keine Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Cabotegravir-Injektion durchgeführt. Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 6 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C<sub>max</sub>“ maximale beobachtete Konzentration und „C<sub>τ</sub>“ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

**Tabelle 6: Arzneimittelwechselwirkungen**

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<i>HIV-1 Antivirale Arzneimittel</i>		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↑ 4 % C <sub>τ</sub> ↔ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria zu Beginn der Injektionen nach der Anwendung von Etravirin ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 14 %  Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 4 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der Vocabria-Injektion bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin ist nicht notwendig.
<i>Antiepileptika</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Antimykobakterielle Arzneimittel</i>		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Vocabria und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Vocabria mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C <sub>max</sub> ↓ 17 % C <sub>τ</sub> ↓ 26 %	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Cabotegravir verringern. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 8 % C <sub>τ</sub> ↔ 0 %  LNG ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 7 %	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Vocabria ist nicht notwendig.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Anwendung von Cabotegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkungen von Vocabria auf die Schwangerschaft beim Menschen sind unbekannt.

Cabotegravir war bei der Untersuchung an trächtigen Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Höhere Expositionen als die therapeutische Dosis zeigten jedoch eine Reproduktionstoxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz in Bezug auf die Schwangerschaft beim Menschen ist unbekannt.

Die Vocabria-Injektion wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Cabotegravir wurde nach einer Injektion 12 Monate oder länger in der systemischen Zirkulation nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Auf der Grundlage tierexperimenteller Daten wird erwartet, dass Cabotegravir in die Muttermilch übergeht, obwohl dies am Menschen noch nicht bestätigt wurde. Cabotegravir kann 12 Monate oder länger nach der letzten Cabotegravir-Injektion in der Muttermilch vorhanden sein.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Cabotegravir auf die menschliche Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Auswirkungen von Cabotegravir auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Vocabria-Injektion über Schwindel, Müdigkeit und Somnolenz berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil der Vocabria-Injektion sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Studien mit monatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bis zu 84 %), Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber<sup>5</sup> (10 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ATLAS-2M Studie mit zweimonatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (76 %), Kopfschmerzen (7 %) und Fieber<sup>5</sup> (7 %). Die schwerwiegenden Hautreaktionen (SCARs) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die für Cabotegravir oder Rilpivirin ermittelt wurden, sind in Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 7: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen<sup>1</sup>**

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression Angst Abnorme Träume Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz Vasovagale Reaktionen (auf Injektionen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz <sup>2</sup> Flatulenz Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag <sup>3</sup>
	Gelegentlich	Urtikaria*

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin
		Angioödem*
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen <sup>4</sup> und Unbehagen, Knötchen, Induration) Fieber <sup>5</sup>
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Rötung, Pruritus, blaue Flecken, Wärme, Hämatom) Müdigkeit Asthenie Unwohlsein
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Phlegmone, Abszess, Anästhesie, Blutung, Verfärbung)
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Erhöhte Transaminase Erhöhtes Bilirubin im Blut

<sup>1</sup> Die Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen basiert auf allen gemeldeten Ereignissen und ist nicht auf jene Ereignisse beschränkt, bei denen der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung gesehen hat.

<sup>2</sup> Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch.

<sup>3</sup> Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.

<sup>4</sup> Kann in seltenen Fällen zur vorübergehenden Gangstörung führen.

<sup>5</sup> Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur. Die meisten Fieber-Ereignisse wurden innerhalb einer Woche nach den Injektionen gemeldet.

\* Siehe bitte Abschnitt 4.4.

Das allgemeine Sicherheitsprofil zu Woche 96 und Woche 124 der Studie FLAIR stimmte mit dem zu Woche 48 beobachteten Profil überein, ohne dass neue Sicherheitsbefunde ermittelt wurden. In der Verlängerungsphase der Studie FLAIR ergaben sich bei der direkten Initiierung des Vocabria- und Rilpivirin-Injektionsschemas keine neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Wegfall der oralen Einleitungsphase (siehe Abschnitt 5.1).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection site reactions = ISRs)*

Bis zu 1 % der Teilnehmer brachen die Behandlung mit Vocabria plus Rilpivirin aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs) ab. Bei monatlicher Dosierung berichteten bis zu 84 % der Studienteilnehmer über Reaktionen an der Injektionsstelle; von 30.393 Injektionen wurden 6.815 ISRs gemeldet. Bei zweimonatlicher Dosierung berichteten 76 % der Patienten über Reaktionen an der Injektionsstelle; von 8.470 Injektionen wurden 2.507 ISRs gemeldet.

Der Schweregrad der Reaktionen war im Allgemeinen leicht (Grad 1, 70 % – 75 % der Patienten) oder mittelschwer (Grad 2, 27 % – 36 % der Patienten). 3 % – 4 % der Patienten hatten schwerwiegende ISRs (Grad 3). Die mediane Dauer der gesamten ISR-Ereignisse betrug 3 Tage. Der Prozentsatz der

Patienten, die von ISRs berichteten, nahm mit der Zeit ab.

#### *Gewichtszunahme*

In Woche 48 hatten Patienten in den Studien FLAIR und ATLAS, die Vocabria plus Rilpivirin erhielten, durchschnittlich 1,5 kg Körpergewicht und Patienten, die weiterhin ihre übliche antiretrovirale Therapie erhielten, durchschnittlich 1,0 kg (gepoolte Analyse) zugenommen. In den Einzelstudien FLAIR und ATLAS betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme in den Studienarmen mit Vocabria plus Rilpivirin 1,3 kg bzw. 1,8 kg im Vergleich zu 1,5 kg bzw. 0,3 kg in den Vergleichsarmen.

In Woche 48 betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme in ATLAS-2M sowohl im monatlichen als auch im zweimonatlichen Vocabria plus Rilpivirin-Dosierungsarm 1,0 kg.

#### *Änderungen der Laborwerte*

Es wurden bei der Behandlung mit Vocabria plus Rilpivirin kleine, nicht progressive Erhöhungen des Gesamtbilirubins (ohne klinischen Ikterus) beobachtet. Diese Veränderungen werden als nicht klinisch relevant gewertet, da sie wahrscheinlich aufgrund der Konkurrenz zwischen Cabotegravir und dem unkonjugierten Bilirubin im gemeinsamen Clearance-Weg auftreten (UGT1A1).

Bei Patienten, die in klinischen Studien Vocabria plus Rilpivirin erhielten, wurden erhöhte Transaminasen (ALT/AST) beobachtet. Diese Erhöhungen wurden primär der akuten Virushepatitis zugeschrieben. Einige Patienten, die die orale Therapie erhielten, zeigten Transaminase-Erhöhungen, die einer vermuteten arzneimittelbedingten Lebertoxizität zugeschrieben wurden. Diese Veränderungen waren beim Absetzen der Behandlung reversibel (Abschnitt 4.4).

Während klinischer Studien mit Vocabria plus Rilpivirin wurden erhöhte Lipasen beobachtet. Lipase Erhöhungen des Grades 3 und 4 traten bei Vocabria plus Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der ART vermehrt auf. Diese Erhöhungen waren generell asymptomatisch und führten nicht zu einem Abbruch von Vocabria plus Rilpivirin. Es wurde ein Fall von lebensbedrohlicher Pankreatitis mit Lipase des Grades 4 und begleitenden Faktoren (einschließlich Pankreatitis in der Vorgeschichte) in der ATLAS-2M Studie berichtet, für den ein Zusammenhang mit dem Injektionsregime nicht ausgeschlossen werden konnte.

#### Kinder und Jugendliche

Auf Grundlage von Daten aus den Analysen der MOCHA-Studie (IMPAACT 2017) zu Woche 16 (Kohorte 1C, n = 30) und Woche 24 (Kohorte 2, n = 144) wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen identifiziert.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Vocabria. Falls es zu einer Überdosis kommt, ist der Patient unterstützend zu behandeln und bei Bedarf entsprechend zu überwachen.

Cabotegravir bindet im Plasma erwiesenermaßen stark an Proteine. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse die Ausscheidung des Arzneimittels aus dem Körper unterstützt. Bei der Behandlung einer Überdosis mit der Vocabria-Injektion sollte die verlängerte Exposition gegenüber dem Arzneimittel aufgrund der Depotwirkung der Injektion bedacht werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung, Integrase-Inhibitor, ATC-Code: J05AJ04.

#### Wirkmechanismus

Cabotegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Antivirale Aktivität in Zellkulturen*

Cabotegravir zeigte eine antivirale Aktivität gegen Laborstämme vom Wildtyp-HIV-1 mit einer für die Reduktion der viralen Replikation um 50 % ( $EC_{50}$ ) benötigten mittleren Cabotegravir-Konzentration von 0,22 nM in mononukleären Zellen des peripheren Bluts (PBMCs), 0,74 nM in 293T-Zellen und 0,57 nM in MT-4-Zellen. Cabotegravir zeigte antivirale Aktivität in Zellkultur gegen eine Serie von 24 klinischen HIV-1-Isolaten (3 in jeder Gruppe der M Subtypen A, B, C, D, E, F und G und 3 in Gruppe O) mit  $EC_{50}$ -Werten zwischen 0,02 nM und 1,06 nM für HIV-1. Die Cabotegravir- $EC_{50}$ -Werte gegen 3 klinische HIV-2-Isolate reichten von 0,10 nM bis 0,14 nM. Für Patienten mit HIV-2 liegen keine Daten vor.

##### *Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen Arzneimitteln*

Es waren keine Arzneimittel mit inhärenter Anti-HIV-Aktivität antagonistisch gegenüber der antiretroviralen Aktivität von Cabotegravir (*in-vitro*-Beurteilungen wurden in Kombination mit Rilpivirin, Lamivudin, Tenofovir und Emtricitabin durchgeführt).

##### *In-vitro-Resistenz*

Isolierung von Wildtyp-HIV-1 und Aktivität gegenüber resistenten Stämmen: Es wurden keine Viren mit > 10-facher Erhöhung der Cabotegravir- $EC_{50}$  während 112-tägiger Passage des Stammes IIIIB beobachtet. Die folgenden Integrase(IN)-Mutationen traten nach Passage von Wildtyp-HIV-1 (mit T124A-Polymorphismus) unter Cabotegravir auf: Q146L (Fold-Change [FC] Range 1,3–4,6, S153Y (FC Range 2,8–8,4) und I162M (FC = 2,8). Wie oben erwähnt, stellt der Nachweis von T124A die Selektion einer bereits bestehenden Minderheitsvariante, die keine differentielle Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir aufweist, dar. Bei der Passage des Wildtyp-HIV-1-NL-432 über 56 Tage in Gegenwart von 6,4 nM Cabotegravir wurden keine Aminosäuresubstitutionen im Integrase-Bereich selektiert.

Unter den multiplen Mutanten wurde der höchste FC bei Mutanten beobachtet, die Q148K oder Q148R enthielten. Während bei E138K/Q148H eine 0,92-fache Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir nachgewiesen wurde, zeigte E138K/Q148R jedoch eine 12-fache Verminderung der Empfindlichkeit und E138K/Q148K eine 81-fache Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. G140C/Q148R und G140S/Q148R führten zu einer 22- bzw. 12-fachen Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. N155H beeinflusste die Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir nicht, N155H/Q148R führte jedoch zu einer 61-fachen Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Weitere multiple Mutanten mit FC zwischen 5 und 10 sind: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) und E92Q/N155H (FC = 5,3).

##### *In-vivo-Resistenz*

Die Anzahl der Teilnehmer, die die Kriterien für ein bestätigtes virologisches Versagen (CVF) erfüllten, war in den gepoolten FLAIR- und ATLAS-Studien niedrig. In der gepoolten Analyse gab es

7 CVFs bei Cabotegravir plus Rilpivirin (7/591, 1,2 %) und 7 CVFs beim aktuellen antiretroviralen Regime (7/591, 1,2 %). Die drei CVFs bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der FLAIR-Studie mit Resistenzdaten hatten den Subtyp A1. Zusätzlich hatten 2 der 3 CVFs die therapiebedingte Integrase-Inhibitor-Resistenz-assoziierte Substitution Q148R und einer der drei G140R mit reduzierter phänotypischer Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Alle 3 CVFs hatten eine Rilpivirin-Resistenz-assoziierte Substitution: K101E, E138E/A/K/T oder E138K und 2 der 3 zeigten eine verminderte phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Die 3 CVFs der ATLAS-Studie hatten die Subtypen A, A1 und AG. Einer der 3 CVFs hatte die INI-Resistenz-assoziierte Substitution N155H beim Versagen mit reduzierter phänotypischer Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Alle 3 CVFs hatten eine Rilpivirin-Resistenz-assoziierte Substitution beim Versagen: E138A, E138E/K oder E138K und zeigten eine verminderte phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Bei 2 dieser 3 CVFs wurden die beim Versagen beobachteten Rilpivirin-Resistenz-assoziierten Substitutionen auch bei der Baseline in der PBMC-HIV-1-DNA beobachtet. Der siebte CVF (FLAIR) erhielt nie eine Injektion.

Die mit der Resistenz gegenüber der langwirksamen Cabotegravir-Injektion zusammenhängenden Substitutionen, die in den gepoolten ATLAS- und FLAIR-Studien beobachtet wurden, waren G140R (n = 1), Q148R (n = 2) und N155H (n = 1).

In der ATLAS-2M-Studie erfüllten 10 Patienten bis Woche 48 die CVF-Kriterien: 8 Patienten (1,5 %) im Q8W-Arm und 2 Patienten (0,4 %) im Q4W-Arm. Acht Patienten erfüllten die CVF-Kriterien in oder vor Woche 24.

Vor Behandlungsbeginn hatten 5 Patienten im Q8W-Arm Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen von Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A oder E138E/A, und 1 Patient hatte eine Cabotegravir-Resistenz-Mutation, G140G/R (zusätzlich zur oben genannten Rilpivirin-Resistenz assoziierten Mutation Y188Y/F/H/L). Zum Zeitpunkt des *suspected virologic failure* (SVF) hatten 6 Patienten im Q8W-Arm Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen, dabei hatten 2 Patienten zusätzlich K101E und 1 Patient zusätzlich E138E/K vom Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt des SVF. Der Rilpivirin- FC lag bei 7 Patienten über dem biologischen Cut-Off und reichte von 2,4 bis 15. Fünf der 6 Patienten mit einer Rilpivirin-Resistenz assoziierten Substitution hatten auch Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI)-Resistenz assoziierte Substitutionen: N155H (n = 2), Q148R, Q148Q/R + N155N/H (n = 2). Die INSTI-Substitution L74I wurde bei 4/7 der Patienten beobachtet. Der Integrase-Phänotyp- und Genotyp-Assay scheiterte bei einem Patienten und der Cabotegravir-Phänotyp stand bei einem anderen nicht zur Verfügung. Die FCs für die Q8W-Studienteilnehmer reichten von 0,6 bis 9,1 für Cabotegravir, 0,8 bis 2,2 für Dolutegravir und 0,8 bis 1,7 für Bicitegravir.

Im Q4W-Arm hatte kein Patient Rilpivirin oder INSTI-Resistenz assoziierte Substitutionen vor Behandlungsbeginn. Ein Patient hatte die NNRTI-Substitution G190Q in Kombination mit dem NNRTI-Polymorphismus V189I. Zum Zeitpunkt des SVF hatte 1 Patient während der Behandlung die Rilpivirin-Resistenz assoziierten Mutationen K101E + M230L und der andere behielt die NNRTI-Substitutionen G190Q + V189I und zusätzlich V179V/I. Beide Patienten zeigten eine verminderte phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Beide Patienten hatten auch INSTI-Resistenz assoziierte Mutationen, entweder Q148R + E138E/K oder N155N/H beim SVF und 1 Patient hatte eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Kein Patient hatte die INSTI-Substitution L74I. Die FCs für die Q4W-Studienteilnehmer waren 1,8 und 4,6 für Cabotegravir, 1,0 und 1,4 für Dolutegravir und 1,1 und 1,5 für Bicitegravir.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Erwachsene*

Die Wirksamkeit von Cabotegravir plus Rilpivirin wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, aktiv kontrollierten, parallelen, offenen Nichtunterlegenheitsstudien der Phase III, FLAIR (Studie 201584) und ATLAS (Studie 201585), beurteilt. Die Primäranalyse fand statt, nachdem alle Teilnehmer ihren Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

*Virologisch supprimierte Patienten (nach 20-wöchiger Behandlung mit einem Dolutegravir-basierten Regime)*

In der FLAIR-Studie erhielten 629 HIV-1 infizierte, ART-naive Patienten eine Therapie mit einem Dolutegravir-haltigen INSTI-Regime für 20 Wochen (entweder Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin oder Dolutegravir plus 2 andere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, wenn die Patienten HLA-B\*5701-positiv waren). Virologisch supprimierte Patienten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, n = 566) wurden dann 1:1 randomisiert, um entweder Cabotegravir plus Rilpivirin zu erhalten oder auf ihrer aktuellen ART (*current antiretroviral regimen* = CAR) zu verbleiben. Die Patienten, die zu Cabotegravir plus Rilpivirin randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Cabotegravir -Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit der Cabotegravir -Injektion (Monat 1: 600 mg-Injektion, ab Monat 2: 400 mg-Injektion) plus der Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg-Injektion, ab Monat 2: 600 mg-Injektion) monatlich für weitere 44 Wochen. Diese Studie wurde auf 96 Wochen verlängert.

*Virologisch supprimierte Patienten (seit mindestens 6 Monaten auf stabiler ART)*

In der ATLAS-Studie wurden 616 mit HIV-1 infizierte Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses für mindestens 6 Monate virologisch supprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), randomisiert (1:1) und erhielten entweder Cabotegravir plus Rilpivirin oder verblieben auf ihrem CAR. Die Patienten, die zu Cabotegravir plus Rilpivirin randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Cabotegravir-Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit der Cabotegravir -Injektion (Monat 1: 600 mg-Injektion, ab Monat 2: 400 mg-Injektion) plus der Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg-Injektion, ab Monat 2: 600 mg-Injektion) monatlich für weitere 44 Wochen. In der ATLAS-Studie erhielten 50 %, 17 % bzw. 33 % der Teilnehmer jeweils eine NNRTI-, PI- oder INI-basierte Therapie zu Baseline (Verteilung war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar).

*Gepoolte Daten*

Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten in der gepoolten Analyse des Arms Cabotegravir plus Rilpivirin bei 38 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-kaukasisch, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine Anzahl von CD4<sup>+</sup>-Zellen von weniger als 350 Zellen/mm<sup>3</sup>. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Der primäre Endpunkt beider Studien war der Anteil an Patienten mit einer HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml im Plasma in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In einer gepoolten Analyse der zwei Zulassungsstudien war Cabotegravir plus Rilpivirin gegenüber CAR nicht unterlegen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (1,9 % bzw. 1,7 %) im Plasma in Woche 48 aufwiesen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz der gepoolten Analyse zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin und CAR (0,2; 95 % KI: -1,4; 1,7) entsprach dem Nichtunterlegenheitskriterium (obere Grenze des 95 % KI unter 4 %).

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse zu Woche 48, einschließlich dem Ansprechen nach relevanten Baseline-Faktoren, der Studien FLAIR und ATLAS sind in den Tabellen 8 und 9 aufgeführt.

**Tabelle 8: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien FLAIR und ATLAS zu Woche 48 (Snapshot-Analyse)**

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	Cabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 28 3	Cabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 30 8	Cabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 59 1
<b>HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml<sup>†</sup> (%)</b>	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
<b>Behandlungsdiffer</b>	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	Cabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 28 3	Cabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 30 8	Cabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 59 1
<b>enz in % (95 % KI)*</b>						
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml (%)</b>	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
<b>Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*</b>	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
<b>Keine virologischen Daten im Zeitfenster der Woche 48 Visite (%)</b>	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<b>Gründe</b>						
Studien-/Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Studien-/Behandlungsabbruch aus anderen Gründen (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Fehlende Daten im Zeitfenster, aber Teilnahme an der Studie (%)	0	0	0	0	0	0

\* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

† Umfasst Patienten, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht supprimiert (HIV-1 RNA  $\geq$  50 Kopien/ml) waren

N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (number); KI = Konfidenzintervall; CAR = *current antiretroviral regimen*, aktuelle antiretrovirale Therapie

**Tabelle 9: Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml zu Woche 48 nach relevanten Baseline-Faktoren (Snapshot-Ergebnisse)**

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten aus den Studien FLAIR und ATLAS	
		Cabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
<b>Baseline CD4<sup>+</sup> (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq$ 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
<b>Geschlecht</b>	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	Kaukasisch	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Schwarz/afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatisch/andere	0/52	0/48

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten aus den Studien FLAIR und ATLAS	
		Cabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
BMI	< 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)
Alter (Jahre)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
ART zu Baseline	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTIs	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = Body-Mass-Index

PI = Protease-Inhibitor

INI = Integrase-Inhibitor

NNRTI = Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

In beiden Studien, FLAIR und ATLAS, waren die Behandlungsunterschiede nach Baseline-Faktoren (CD4<sup>+</sup> Zellzahl, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI, Alter, ART zu Baseline) vergleichbar.

#### *FLAIR Woche 96*

In der FLAIR-Studie entsprachen die Ergebnisse zu Woche 96 den Ergebnissen zu Woche 48. Der Anteil der Patienten, die eine HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml im Plasma mit Cabotegravir plus Rilpivirin (n = 283) und CAR (n = 283) hatten, betrug 3,2 % bzw. 3,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin und CAR [0,0; 95 % KI: -2,9; 2,9]). Der Anteil der Patienten, die eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml im Plasma mit Cabotegravir plus Rilpivirin und CAR hatten, betrug 87 % bzw. 89 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin und CAR [-2,8; 95 % KI: -8,2; 2,5]).

#### *FLAIR Woche 124 – Therapiestart direkt mit der Injektion vs. orale Einleitungsphase*

In der FLAIR-Studie wurden zu Woche 124 die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten beurteilt, die sich in der Verlängerungsphase (zu Woche 100) für eine Umstellung von Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin auf Cabotegravir plus Rilpivirin entschieden hatten. Den Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, mit oder ohne orale Einleitungsphase zu wechseln, wodurch eine Gruppe mit oraler Einleitungsphase („Oral Lead-in“ (OLI)-Gruppe) (n = 121) und eine Gruppe, die direkt mit den Injektionen begann („Direct to Injection“ (DTI)-Gruppe) (n = 111), gebildet wurde.

Zu Woche 124 lag der Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml bei 0,8 % für die Gruppe mit oraler Einleitungsphase bzw. 0,9 % für die Gruppe, die direkt mit den Injektionen begann. Der Anteil an virologischer Suppression (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) war in beiden Gruppen vergleichbar und lag bei 93,4 % (OLI) bzw. 99,1 % (DTI).

#### *Dosierung alle 2 Monate*

##### *Virologisch supprimierte Patienten (seit mindestens 6 Monaten auf stabiler ART)*

Die Wirksamkeit und Sicherheit der alle 2 Monate angewendeten Cabotegravir -Injektion wurde in einer randomisierten, multizentrischen, parallelen, offenen, Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIIb, ATLAS-2M (207966), beurteilt. Die Primäranalyse fand statt, nachdem alle Teilnehmer den Besuch zu Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

In der ATLAS-2M-Studie wurden 1045 mit HIV-1 infizierte, ART vorbehandelte, virologisch supprimierte Patienten randomisiert (1:1), die ein zweimonatliches oder monatliches Schema mit Cabotegravir - plus Rilpivirin-Injektionen erhielten. Teilnehmer, die zu Baseline noch keine Cabotegravir+Rilpivirin-Behandlung erhalten hatten, erhielten eine orale Einleitungsphase bestehend aus einer 30 mg Cabotegravir -Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen. Teilnehmer, die zu den monatlichen Cabotegravir -Injektionen (Monat 1: 600 mg-

Injektion, ab Monat 2: 400 mg-Injektion) und den Rilpivirin-Injektionen (Monat 1: 900 mg-Injektion, ab Monat 2: 600 mg-Injektion) randomisiert wurden, wurden für weitere 44 Wochen behandelt. Teilnehmer, die zu den zweimonatlichen Cabotegravir -Injektionen (600 mg-Injektion in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) und Rilpivirin-Injektionen (900 mg-Injektion in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) randomisiert wurden, wurden für weitere 44 Wochen behandelt. Vor der Randomisierung erhielten 63 %, 13 % bzw. 24 % der Teilnehmer Cabotegravir plus Rilpivirin für 0 Wochen, 1 bis 24 Wochen bzw. > 24 Wochen.

Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 42 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-kaukasisch, 4 % waren  $\geq 65$  Jahre alt und 6 % hatten eine  $CD4^+$ -Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm<sup>3</sup>. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der primäre Endpunkt in der ATLAS-2M Studie war der Anteil an Patienten mit einer HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml im Plasma zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In der ATLAS-2M Studie war alle 2 Monate angewendetes Cabotegravir und Rilpivirin gegenüber monatlich angewendetem Cabotegravir und Rilpivirin hinsichtlich des Anteils der Patienten, die zu Woche 48 eine HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml (1,7 % bzw. 1,0 %) hatten, nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen alle 2 Monate angewendetem und monatlich angewendetem Cabotegravir und Rilpivirin (0,8; 95 % KI: -0,6; 2,2) entsprach dem Nichtunterlegenheitskriterium (obere Grenze des 95 % KI unter 4 %).

**Tabelle 10: Virologisches Ansprechen einer randomisierten Behandlung in der Studie ATLAS-2M zu Woche 48 (Snapshot-Analyse)**

	<b>Zweimonatliche Dosierung (Q8W)</b>	<b>Monatliche Dosierung (Q4W)</b>
	<b>N = 522 (%)</b>	<b>N = 523 (%)</b>
<b>HIV-1-RNA <math>\geq 50</math> Kopien/ml<sup>†</sup> (%)</b>	9 (1,7)	5 (1,0)
<b>Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*</b>	0,8 (-0,6; 2,2)	
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml (%)</b>	492 (94,3)	489 (93,5)
<b>Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*</b>	0,8 (-2,1; 3,7)	
Keine virologischen Daten im Zeitfenster der Woche 48 Visite	21 (4,0)	29 (5,5)
Gründe:		
Studienabbruch wegen UE oder Tod	9 (1,7)	13 (2,5)
Studienabbruch aus anderen Gründen	12 (2,3)	16 (3,1)
In der Studie, aber fehlende Daten im Zeitfenster	0	0

\* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

<sup>†</sup> Umfasst Patienten, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht supprimiert (HIV-1 RNA  $\geq 50$  Kopien/ml) waren

N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (number); KI = Konfidenzintervall; CAR = *current antiretroviral regimen*, aktuelle antiretrovirale Therapie

**Tabelle 11: Anteil der Patienten mit einer HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml zu Woche 48 nach relevanten Baseline-Faktoren (Snapshot-Ergebnisse)**

Baseline-Faktoren		Anzahl Patienten mit HIV-1-RNA $\geq 50$ Kopien/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)	
		Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	Monatliche Dosierung (Q4W)
Baseline CD4 <sup>+</sup> -Zellen (Zellen/mm <sup>3</sup> )	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 bis < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq 500$	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-kaukasisch	4/152 (2,6)	0/130
	Schwarz/afroamerikanisch	4/101 (4,0)	0/90
	Nicht-schwarz/afroamerikanisch	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)
Alter (Jahre)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq 50$	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128

BMI = Body-Mass-Index

In der Studie ATLAS-2M waren die Behandlungsdifferenzen hinsichtlich des primären Endpunkts nach Baseline-Kriterien (CD4<sup>+</sup>-Lymphozytenzellzahl, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI, Alter und vorherige Exposition gegenüber Cabotegravir/Rilpivirin) klinisch nicht relevant.

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 96 waren vergleichbar mit den Ergebnissen des primären Endpunkts in Woche 48. Die zweimonatliche Gabe der Cabotegravir - plus Rilpivirin-Injektionen ist der monatlichen Cabotegravir - und Rilpivirin-Gabe nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml in Woche 96 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich (n = 522) und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich (n = 523) betrug 2,1 % bzw. 1,1 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,0; 95 %-KI: -0,6; 2,5]). Der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA

< 50 Kopien/ml in Woche 96 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich betrug 91 % bzw. 90,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [0,8; 95 %-KI: -2,8; 4,3]).

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 152 waren vergleichbar mit den Ergebnissen des primären Endpunkts in Woche 48 und in Woche 96. Die zweimonatliche Gabe der Cabotegravir - und Rilpivirin-Injektionen ist der monatlichen Cabotegravir - und Rilpivirin-Gabe nicht unterlegen. In der ITT-Analyse betrug der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml in Woche 152 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich (n = 522) und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich (n = 523) 2,7 % bzw. 1,0 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,7; 95 %-KI: 0,1; 3,3]). In der ITT-Analyse betrug der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 152 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich 87 % bzw. 86 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,5; 95 %-KI: -2,6; 5,6]).

#### Post-hoc-Analysen

Multivariate Analysen der gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS über 96 Wochen, FLAIR über 124 Wochen und ATLAS-2M über 152 Wochen) untersuchten den Einfluss verschiedener Faktoren auf das CVF-Risiko. Die Analyse der Baselinefaktoren (Baseline Factors Analysis, BFA) untersuchte die Virus- und Patientencharakteristika zu Baseline und das Dosierungsschema; die multivariate Analyse (MVA) umfasste Faktoren zu Baseline und prognostizierte Arzneimittelkonzentrationen im Plasma nach Einschluss auf CVF unter Verwendung einer Regressionsanalyse mit Variablenselektion. Nach insgesamt 4.291 Patientenjahren betrug die nicht adjustierte CVF-Inzidenzrate 0,54 pro 100 Patientenjahre; es wurden 23 Fälle von CVF berichtet (1,4 % von 1.651 Patienten in diesen Studien).

Die BFA zeigte, dass Rilpivirin-Resistenzmutationen (Inzidenzratenverhältnis IRR = 21,65;  $p < 0,0001$ ), HIV-1-Subtyp A6/A1 (IRR = 12,87;  $p < 0,0001$ ) und Body-Mass-Index (IRR = 1,09 pro Einheitsanstieg;  $p = 0,04$ ; IRR = 3,97 von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = 0,01$ ) mit CVF assoziiert waren. Andere Variablen wie die Dosierung Q4W oder Q8W, das weibliche Geschlecht oder CAB/INSTI-Resistenzmutationen waren nicht mit dem Auftreten eines CVF assoziiert. Eine Kombination von mindestens 2 der folgenden relevanten Baseline-Faktoren war mit einem erhöhten CVF-Risiko verbunden: Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Virologisches Ansprechen nach Vorhandensein relevanter Baseline-Faktoren (Rilpivirin-Resistenzmutationen, Subtyp A6/A1<sup>1</sup> und BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )**

Baseline-Faktoren (Anzahl)	Virologisches Ansprechen (%) <sup>2</sup>	Bestätigtes virologisches Versagen, CVF (%) <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>
GESAMT (95 % Konfidenzintervall)	1.231/1.431 (86,0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1.431 (1,6) <sup>6</sup> (1,0 %; 2,4 %)

<sup>1</sup> HIV-1-Subtyp-A1- oder -A6-Klassifikation basierend auf dem Los Alamos National Library Panel aus der HIV-Sequenzdatenbank (Juni 2020)

<sup>2</sup> Basierend auf dem FDA Snapshot-Algorithmus von RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 für ATLAS, in Woche 124 für FLAIR, in Woche 152 für ATLAS-2M.

<sup>3</sup> Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA  $\geq 200$  Kopien/ml.

<sup>4</sup> Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 2 %; negativer prädiktiver Wert (NPV) 98,5 %; Sensitivität 34,8 %; Spezifität 71,9 %

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

<sup>6</sup> Analyse-Datensatz mit allen nicht fehlenden Kovariaten für die Baselinefaktoren (von insgesamt 1.651 Patienten).

Der Anteil der Patienten mit CVF war bei den Patienten mit mindestens zwei dieser Risikofaktoren höher als bei Patienten mit keinem oder nur einem Risikofaktor; dabei trat ein CVF bei 6 von 24 Patienten [25,0 %, 95 %-KI (9,8 %; 46,7 %)] mit der zweimonatlichen Injektion und bei 5 von 33 Patienten mit der monatlichen Injektion auf [15,2 %, 95 %-KI (5,1 %; 31,9 %)].

#### *Orale Überbrückungstherapie mit anderen ART*

In einer retrospektiven Analyse gepoolter Daten aus 3 klinischen Studien (FLAIR, ATLAS-2M und LATTE-2/Studie 200056) waren 29 Patienten eingeschlossen, die eine orale Überbrückungstherapie für eine durchschnittliche Dauer von 59 Tagen (25. und 75. Perzentile 53-135) mit einer anderen ART als Cabotegravir plus Rilpivirin (alternative orale Überbrückungstherapie) während der Behandlung mit intramuskulären (i.m.) langwirksamen (LA) Cabotegravir - plus Rilpivirin-Injektionen erhielten. Das mediane Alter der Patienten betrug 32 Jahre, 14 % davon waren weiblich, 31 % waren nicht-kaucasisch, 97 % erhielten ein Integrase-Inhibitor (INI)-basiertes Regime als alternative orale Überbrückungstherapie, 41 % erhielten einen NNRTI als Teil ihrer alternativen oralen Überbrückungstherapie (einschließlich Rilpivirin bei 11 von 12 Fällen) und 62 % erhielten einen NRTI. Drei Patienten brachen die Behandlung während oder kurz nach der oralen Überbrückungsphase aufgrund von nicht-sicherheitsrelevanten Gründen ab. Bei der Mehrheit ( $\geq 96$  %) der Patienten konnte die virale Suppression (Plasma HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml) aufrechterhalten werden. Während der Überbrückung mit einer alternativen oralen Überbrückungstherapie und während der Phase nach der alternativen oralen Überbrückungstherapie (bis zu 2 Injektionen mit Cabotegravir plus Rilpivirin nach der oralen Überbrückung) wurden keine Fälle von CVF (Plasma HIV-1-RNA  $\geq 200$  Kopien/ml) beobachtet.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) von langwirksamen injizierbaren Cabotegravir in Kombination mit langwirksamen Rilpivirin bei Jugendlichen wurde in einer laufenden multizentrischen, offenen, nicht-vergleichenden Phase-I/II Studie, MOCHA (IMPAACT 2017), bewertet.

In Kohorte 2 dieser Studie setzten 144 virologisch supprimierte Jugendliche ihr vor der Studie begonnenes cART-Regime ab und erhielten mindestens 4 Wochen lang einmal täglich eine 30 mg Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg Rilpivirin-Tablette, gefolgt von zweimonatlichen intramuskulären Cabotegravir-Injektionen (Monate 1 und 2: 600 mg und danach 600 mg alle 2 Monate) und intramuskulären Rilpivirin-Injektionen (Monate 1 und 2: 900 mg und danach 900 mg alle 2 Monate).

Zu Beginn der Studie betrug das mediane Alter der Teilnehmer 15,0 Jahre, das mediane Gewicht 48,5 kg (Bereich: 35,2 bis 100,9), der mediane BMI 19,5 kg/m<sup>2</sup> (Bereich: 16,0 bis 34,3), 51,4 % waren weiblich, 98,6 % waren nicht-kaucasisch, und 4 Teilnehmer hatten eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Die antivirale Aktivität wurde als sekundäres Ziel bewertet, wobei 139 der 144 Teilnehmer (96,5 %) (Snapshot-Algorithmus) zu Woche 24 virologisch supprimiert blieben (Plasma-HIV-1-RNA-Wert  $< 50$  Kopien/ml).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für die Cabotegravir-Filmtabletten und -Depot-Injektionssuspension eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung einer HIV-1-Infektion gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Erwachsene*

Die Pharmakokinetik von Cabotegravir ist bei gesunden und bei HIV-infizierten Studienteilnehmern ähnlich. Die PK-Variabilität von Cabotegravir ist mäßig bis hoch. Bei HIV-infizierten Studienteilnehmern der Phase-III-Studien reichte die interindividuelle Variabilität (CVb%) (zwischen

Studienteilnehmern) für  $C_{\text{tau}}$  von 39 % bis 48 %. Bei der Anwendung einer Einzeldosis einer langwirksamen Cabotegravir-Injektion wurde eine höhere interindividuelle Variabilität im Bereich von 41 % bis 89 % beobachtet.

**Tabelle 13: Pharmakokinetische Parameter nach der oralen Einnahme von Cabotegravir einmal täglich sowie nach der Initiierungsphase und den monatlichen und zweimonatlichen intramuskulären Folgeinjektionen bei erwachsenen Teilnehmern**

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Orale Einleitungsphase („oral lead-in“) <sup>c</sup>	30 mg einmal täglich	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Initiierungsphase <sup>d</sup>	600 mg i.m. Anfangsdosis	1.591 (714; 3.245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Monatliche Injektion <sup>e</sup>	400 mg i.m. monatlich	2.415 (1.494; 3.645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injektion alle 2 Monate <sup>e</sup>	600 mg i.m. alle 2 Monate	3.764 (2.431; 5.857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

- <sup>a</sup> Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen *Post-hoc*-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für Patienten im monatlichen Schema der FLAIR- und ATLAS-Studien und im zweimonatlichen Schema in der ATLAS-2M-Studie.
- <sup>b</sup> „tau“ ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die Einnahme, 1 Monat für die monatliche und 2 Monate für die zweimonatlichen i.m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.
- <sup>c</sup> Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitung stellen den Steady State dar.
- <sup>d</sup> Die anfänglichen C<sub>max</sub>-Injektionswerte spiegeln primär die orale Dosierung wider, da die Initiierungsinjektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Die AUC<sub>(0-tau)</sub>- und C<sub>tau</sub>-Werte spiegeln hingegen die Injektionsphase wider. Ohne orale Einleitungsphase (DTI n = 110) lag der beobachtete geometrische Mittelwert (5., 95. Perzentile) von CAB C<sub>max</sub> (1 Woche nach der Initiierungsinjektion) bei 1,89  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (0,438; 5,69) und von CAB C<sub>tau</sub> bei 1,43  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (0,403; 3,90).
- <sup>e</sup> Die monatlichen und zweimonatlichen pharmakokinetischen Injektionsparameterwerte stellen die Daten in Woche 48 dar.

### Resorption

Die Cabotegravir-Injektion weist eine Flip-Flop-Kinetik auf, die durch die langsame Resorption vom glutealen Muskel in den systemischen Kreislauf bedingt ist und zu anhaltenden Plasmakonzentrationen führt. Nach einer einzelnen intramuskulären Dosis sind die Cabotegravir-Plasmakonzentrationen am ersten Tag nachweisbar und steigen allmählich bis zur maximalen Plasmakonzentration mit einer medianen T<sub>max</sub> von 7 Tagen. Cabotegravir wurde im Plasma 52 Wochen oder länger nach einer einzelnen Injektion nachgewiesen. Der pharmakokinetische Steady State wird nach 44 Wochen erreicht.

Die Cabotegravir-Plasmaexposition erhöht sich proportional oder leicht weniger als proportional zur Dosis nach einer einzelnen und wiederholten i.m. Injektion von Dosen zwischen 100 mg und 800 mg.

### Verteilung

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist Cabotegravir stark (> 99 %) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Nach der Einnahme von Tabletten betrug das mittlere erkennbare orale Verteilungsvolumen (V<sub>z</sub>/F) im Plasma 12,3 l. Bei Menschen wurde V<sub>c</sub>/F von Cabotegravir im Plasma auf 5,27 l und V<sub>p</sub>/F auf 2,43 l geschätzt. Diese Volumenschätzungen zusammen mit der Annahme hoher Bioverfügbarkeit legen eine gewisse Verteilung von Cabotegravir im extrazellulären Raum nahe.

Cabotegravir ist im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar. Die mittleren zervikalen und vaginalen Gewebe:Plasma-Verhältnisse betragen 0,16 bis 0,28 und 4, 8 und 12 Wochen nach Gabe einer einzelnen intramuskulären (i.m.) 400 mg-Injektion waren die mittleren rektalen Gewebe:Plasma-Verhältnisse  $\leq 0,08$ .

Cabotegravir ist im Liquor nachweisbar. Bei HIV-infizierten Patienten, die ein Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionsschema erhielten, betrug das Liquor-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis [Median (Bereich)] (n = 16) 0,003 (Bereich: 0,002 bis 0,004) eine Woche nach einem Steady State durch eine langwirksame Cabotegravir-Injektion (Q4W oder Q8W). Entsprechend den therapeutischen Cabotegravir-Konzentrationen im Liquor betrug die HIV-1-RNA im Liquor (n = 16) < 50 Kopien/ml bei 100 % der Teilnehmer und < 2 Kopien/ml bei 15/16 (94 %) der Teilnehmer. Zum selben Zeitpunkt betrug die HIV-1-RNA im Plasma (n = 18) < 50 Kopien/ml bei 100 % der Teilnehmer und < 2 Kopien/ml bei 12/18 (66,7 %) der Teilnehmer.

*In vitro* war Cabotegravir kein Substrat des Organo-Anionen-Transporter-Polypeptids (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 oder des Organo-Kation-Transporters (OCT1).

### Biotransformation

Cabotegravir wird primär durch UGT1A1 mit einer geringen UGT1A9-Komponente metabolisiert. Cabotegravir ist der im Plasma vorrangig zirkulierende Bestandteil und stellt > 90 % des gesamten Radiokarbons im Plasma dar. Nach einer Einnahme bei Menschen wird Cabotegravir primär über den Stoffwechsel ausgeschieden. Die Elimination von unverändertem Cabotegravir über die Nieren ist niedrig (< 1 % der Dosis). 47 % der gesamten oralen Dosis wird als unverändertes Cabotegravir in den Fäzes ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies gänzlich oder teilweise auf das nicht resorbierte Arzneimittel oder die biliäre Ausscheidung des Glucuronid-Konjugats, das weiter abgebaut werden kann und dann die Stammverbindung im Darmlumen bildet, zurückzuführen ist. Cabotegravir wurde in duodenalen Gallenproben nachgewiesen. Der Glucuronid-Metabolit war ebenfalls in manchen, aber nicht in allen duodenalen Gallenproben vorhanden.

27 % der gesamten oralen Dosis wird über den Urin ausgeschieden, primär als Glucuronid-Metabolit (75 % der Radioaktivität im Urin, 20 % der Gesamtdosis).

Cabotegravir ist kein klinisch relevanter Inhibitor der folgenden Enzyme und Transporter: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 und UGT2B17, P-gp, BCRP, Gallensalzexportpumpe (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1, MATE 2-K, Multidrug-Resistance-Related-Protein (MRP) 2 oder MRP4.

### Elimination

Die durchschnittliche erkennbare terminale Halbwertszeit von Cabotegravir ist begrenzt durch die Resorptionsrate und beträgt schätzungsweise 5,6 bis 11,5 Wochen nach einer i.m.

Einzeldosisinjektion. Die signifikant höhere erkennbare Halbwertszeit im Vergleich zur oralen Einnahme spiegelt die Elimination von der Injektionsstelle in den systemischen Kreislauf wider.

Die erkennbare CL/F betrug 0,151 l/h.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die CAB-Plasma-Exposition erhöht sich proportional oder leicht weniger als proportional zur Dosis nach einer einzelnen und wiederholten i.m. Injektion von Dosen zwischen 100 mg und 800 mg.

### Polymorphismen

In einer Metaanalyse von gesunden und HIV-infizierten Studienteilnehmern, zeigten HIV-infizierte Teilnehmer mit UGT1A1-Genotypen, die einen schlechten Cabotegravir-Metabolismus bewirken, eine 1,2-fache durchschnittliche Erhöhung der Steady-State-Cabotegravir-AUC,  $-C_{max}$  und  $-C_{tau}$  nach der Anwendung einer langwirksamen Injektion im Vergleich zu Teilnehmern mit Genotypen mit einem normalen Metabolismus über UGT1A. Diese Unterschiede werden nicht als klinisch relevant eingestuft. Für Patienten mit UGT1A1-Polymorphismen ist keine Dosisanpassung notwendig.

## Besondere Patientengruppen

### *Geschlecht*

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Geschlechts auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts nötig.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis der ethnischen Zugehörigkeit nötig.

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

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des BMI auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des BMI nötig.

### *Ältere Menschen*

Populationspharmakokinetische Analysen von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Alters auf die Exposition von Cabotegravir. Die pharmakokinetischen Daten für Cabotegravir bei Personen > 65 Jahren sind begrenzt.

### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  bis  $< 30$  ml/min und ohne Dialyse) und entsprechenden gesunden Teilnehmern beobachtet. Für Patienten mit leichter, moderater oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (ohne Dialyse) ist keine Dosisanpassung notwendig. Cabotegravir wurde nicht an Dialyse-Patienten untersucht.

### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und entsprechenden gesunden Teilnehmern beobachtet. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir wurde nicht untersucht.

## Kinder und Jugendliche

Populationspharmakokinetische Simulationen aus dem Entwicklungsprogramm von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Cabotegravir-Exposition zwischen jugendlichen Teilnehmern (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und HIV-1-infizierten und nicht-infizierten Erwachsenen. Daher ist für Jugendliche mit einem Gewicht von  $\geq 35$  kg keine Dosisanpassung erforderlich.

**Tabelle 14: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Einnahme von Cabotegravir einmal täglich sowie nach der Initiierungsphase und den monatlichen und zweimonatlichen intramuskulären Folgeinjektionen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ( $\geq 35$  kg)**

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Orale Einleitungsphase („oral lead-in“) <sup>c</sup>	30 mg einmal täglich	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Initiierungsphase <sup>d</sup>	600 mg i.m. Anfangsdosis	2.085 (1.056; 4.259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)

Monatliche Injektion <sup>e</sup>	400 mg i.m. monatlich	3.416 (2.303; 5.109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Injektion alle 2 Monate <sup>e</sup>	600 mg i.m. alle 2 Monate	5.184 (3.511; 7.677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

<sup>a</sup> Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen *Post-hoc*-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für die sowohl HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 147) mit einem Gewicht von 35,2 – 98,5 kg als auch für die nicht-HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 62) mit einem Gewicht von 39,9 – 167 kg.

<sup>b</sup> „tau“ ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die orale Einnahme, 1 Monat für die Initiierungsinjektion und monatliche i.m. Injektionen und 2 Monate für die zweimonatlichen i.m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.

<sup>c</sup> Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase stellen den Steady State dar.

<sup>d</sup> Die anfänglichen C<sub>max</sub>-Werte spiegeln primär die orale Dosierung wider, da die Initiierungsinjektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Die AUC<sub>(0-tau)</sub>- und C<sub>tau</sub>-Werte spiegeln hingegen die Initiierungsinjektion wider.

<sup>e</sup> Die pharmakokinetischen Parameterwerte stellen den Steady-State dar.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Karzinogenität und Mutagenität

Bei *in-vitro*-Tests mit Bakterien und Säugerzellkulturen sowie einem *in-vivo*-Mikronukleustest an Nagern war Cabotegravir weder mutagen noch klastogen. Cabotegravir war in Langzeit-Studien an Mäusen und Ratten nicht karzinogen.

#### Studien zur Reproduktionstoxizität

Es wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität an Ratten nach oraler Verabreichung von Cabotegravir in Dosen bis zu 1.000 mg/kg/Tag (> 20-Fache der menschlichen Exposition bei maximal empfohlener Dosis) beobachtet.

In einer embryofötalen Entwicklungsstudie traten keine unerwünschten Effekte nach einer oralen Verabreichung von Cabotegravir an trächtige Kaninchen in Dosen bis zu einer mütterlichen toxischen Dosis von 2.000 mg/kg/Tag (0,66-Fache der menschlichen Exposition bei maximal empfohlener humaner Dosis [MRHD]) oder an trächtige Ratten in Dosen bis zu 1.000 mg/kg/Tag (> 30-Fache der menschlichen Exposition bei MRHD) auf. Bei Ratten wurden bei 1.000 mg/kg/Tag Veränderungen im Fötuswachstum (vermindertes Körpergewicht) beobachtet. Studien an trächtigen Ratten ergaben, dass Cabotegravir die Plazenta passiert und im fötalen Gewebe nachweisbar ist.

In prä- und postnatalen (PPN) Studien an Ratten rief Cabotegravir bei 1.000 mg/kg/Tag (> 30-Fache der menschlichen Exposition bei MRHD) reproduzierbar Geburtsverzögerungen sowie eine Erhöhung der Anzahl der Totgeburten und neonatalen Mortalität hervor. Eine niedrigere Dosis von 5 mg/kg/Tag (etwa 10-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei MRHD) Cabotegravir ging nicht mit Geburtsverzögerungen oder neonataler Mortalität einher. In Studien an Kaninchen und Ratten ergab sich bei der Geburt der Föten durch Kaiserschnitt kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Angesichts des Expositionsverhältnisses ist die Relevanz für den Menschen unbekannt.

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

Die Auswirkungen einer täglichen Behandlung mit hohen Cabotegravir-Dosen wurde in Toxizitätsstudien bei wiederholter oraler Gabe an Ratten (26 Wochen) und Affen (39 Wochen) untersucht. Bei Ratten und Affen, die Cabotegravir oral in Dosen bis zu 1.000 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag erhielten, traten keine arzneimittelbedingten Nebenwirkungen auf.

In einer 14-tägigen und 28-tägigen Toxizitätsstudie bei Affen wurden gastrointestinale (GI) Wirkungen (Gewichtsverlust, Emesis, loser/wässriger Stuhl und mittelschwere bis schwere Dehydratation) beobachtet, diese Effekte werden nicht als Ergebnis systemischer Toxizität gesehen, sondern als lokale toxische Wirkungen.

In einer 3-monatigen Studie bei Ratten wurden keine Nebenwirkungen und keine neuen Zielorgane für Toxizität beobachtet, wenn Cabotegravir monatlich subkutan (s.c.) (bis zu 100 mg/kg/Dosis), monatlich i.m. (bis zu 75 mg/kg/Dosis) oder wöchentlich s.c. (100 mg/kg/Dosis) injiziert wurde (> 30-Fache der menschlichen Exposition bei MRHD von 400 mg i.m.).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (E 421)  
Polysorbat 20 (E 432)  
Macrogol (E 1521)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche  
3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit der Suspension in einer Spritze

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 2 Stunden bei 25 °C gezeigt. Sobald die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte das Produkt aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Anbruchaufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Verwendung verantwortlich.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Ungeöffnete Durchstechflasche

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.  
Nicht einfrieren.

Suspension in einer Spritze

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für die Anwendung**

400 mg (2 ml-Durchstechflasche)

Braune 2 ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Bromobutylgummi-Stopfen und grauer Aluminium-Versiegelung mit dunkelgrauem Schnappdeckel aus Plastik.

Jede Packung enthält: 1 Durchstechflasche (400 mg), 1 graduierte Spritze (steril, zur einmaligen Anwendung, mit Volumenmarkierungen alle 0,2 ml), 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel (0,65 mm, 38 mm, 23G).

600 mg (3 ml-Durchstechflasche)

Braune 3 ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Bromobutylgummi-Stopfen und grauer Aluminium-Versiegelung mit orangem Schnappdeckel aus Plastik.

Jede Packung enthält: 1 Durchstechflasche (600 mg), 1 graduierte Spritze (steril, zur einmaligen Anwendung, mit Volumenmarkierungen alle 0,2 ml), 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel (0,65 mm, 38 mm, 23G).

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung der Vocabria-Injektion ist in der Packungsbeilage zu finden (siehe „Hinweise zur Handhabung“).

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2020

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vocabria 30 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Cabotegravir-Natrium entsprechend 30 mg Cabotegravir.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 155 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weißer, ovale Filmtabletten (etwa 8,0 mm zu 14,3 mm), auf einer Seite mit der Prägung „SV CTV“ versehen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4. und 5.1) angewendet für:

- die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.
- die orale Therapie für Erwachsene und Jugendliche, die einen geplanten Cabotegravir-plus Rilpivirin-Injektionstermin verpassen („oral bridging“).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vocabria sollte von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügen.

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die Kurzzeitbehandlung von HIV angewendet. Aus diesem Grund sollte die Fachinformation für Rilpivirin-Tabletten für die empfohlene Dosierung hinzugezogen werden.

**Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion sollten medizinische Fachkräfte die Patienten, die dem erforderlichen monatlichen oder zweimonatlichen Injektionsschema zustimmen, sorgfältig ausgewählt und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionsbesuche beraten haben, um die Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern (siehe Abschnitt 4.4).**

Der Facharzt und der Patient können entscheiden, entweder die Vocabria-Tabletten in einer oralen Einleitungsphase vor Beginn der Cabotegravir-Injektionen anzuwenden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir zu beurteilen (siehe Tabelle 1) oder die Therapie direkt mit den Vocabria-Injektionen zu beginnen (siehe Fachinformation der Cabotegravir-Injektion).

#### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)*

#### Orale Einleitungsphase („oral lead in“)

Bei Start einer oralen Einleitungsphase sollten die Vocabria-Tabletten zusammen mit den Rilpivirin-Tabletten etwa einen Monat (mindestens 28 Tage) eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4). Eine 30 mg-Vocabria-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden.

**Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema**

	<b>ORALE EINLEITUNGSPHASE („ORAL LEAD-IN“)</b>
<b>Arzneimittel</b>	<b>Während des 1. Monats</b>
Vocabria	30 mg einmal täglich
Rilpivirin	25 mg einmal täglich

#### Orale Dosierung für die Überbrückung von Cabotegravir-Injektionen („oral bridging“)

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg Vocabria-Tablette und eine 25 mg Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um bis zu 2 aufeinanderfolgende monatliche Injektionsbesuche oder einen Injektionsbesuch alle 2 Monate zu ersetzen. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte bei Patienten, die einmonatliche Injektionen erhalten, einen Monat (+/-7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Bei Patienten, die zweimonatliche Injektionen erhalten, sollte die erste orale Therapiedosis zwei Monate (+/-7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung erfolgen.

#### Versäumte Dosen

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis der Vocabria-Tabletten vergisst, sollte der Patient die versäumte Dosis so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht in den nächsten 12 Stunden eingenommen werden muss. Wenn die nächste Dosis in den nächsten 12 Stunden eingenommen werden muss, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen und mit dem üblichen Dosierungsplan fortfahren.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Vocabria-Tabletten erbricht, sollte eine weitere Vocabria-Tablette eingenommen werden. Wenn der Patient mehr als 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tabletten erbricht, muss der Patient bis zur nächsten geplanten Dosis keine weitere Vocabria-Dosis einnehmen.

#### *Ältere Menschen*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min), moderater (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min) oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  bis  $< 30$  ml/min und nicht unter Dialyse [siehe Abschnitt 5.2]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit terminaler Nierenerkrankung oder an Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, untersucht. Da Cabotegravir zu mehr als 99 % an Proteine bindet, wird nicht erwartet, dass die Exposition von Cabotegravir durch Dialyse verändert wird. Wenn bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, Cabotegravir angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score C [siehe Abschnitt 5.2]) untersucht. Wenn Cabotegravir bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vocabria bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vocabria-Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Rilpivirin-Tabletten sollten Vocabria-Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Baseline-Faktoren, die mit einem virologischen Versagen in Verbindung gebracht werden

Bevor mit dem Regime begonnen wird, sollte berücksichtigt werden, dass multivariate Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass virologisches Versagen häufiger auftritt, wenn diese Patienten nach dem zweimonatlichen Dosierungsschema behandelt werden als nach dem monatlichen Dosierungsschema.

Bei Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oder HIV-1 Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

### Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet.

Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cabotegravir sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Cabotegravir eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cabotegravir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsoedem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).

### Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Vocabria erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen Einleitungsphase angewendet, um Patienten mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren.

Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden.

### HBV-/HCV-Koinfektion

Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion wurden aus Studien mit Vocabria ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten.

Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Vocabria-Tabletten und Arzneimitteln, die die Exposition von Vocabria verringern könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tabletten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

### Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vocabria oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Vocabria-Tabletten sind in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die Behandlung von HIV-1 indiziert. Aus diesem Grund sollte für die damit zusammenhängenden Wechselwirkungen die Fachinformation für Rilpivirin hinzugezogen werden.

### Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

Cabotegravir wird primär durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A9 metabolisiert. Arzneimittel, die starke UGT1A1- oder UGT1A9-Induktoren sind, vermindern voraussichtlich die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir, was zu einer fehlenden Wirksamkeit führt (siehe Abschnitt 4.3 und nachstehende Tabelle 2). Bei schlechten Metabolisierern von UGT1A1, die eine maximale klinische UGT1A1-Hemmung aufweisen, stiegen die mittlere AUC,  $C_{max}$  und  $C_{tau}$  von oralem Cabotegravir um das bis zu 1,5-Fache an. Der Einfluss eines UGT1A1-Inhibitors kann etwas ausgeprägter sein, jedoch ist dieser Anstieg vorraussichtlich nicht klinisch relevant, wenn die Sicherheitsmargen von Cabotegravir in Betracht gezogen werden. Daher werden in Anwesenheit von UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Erlotinib, Sorafenib) keine Dosierungsanpassungen für Vocabria empfohlen.

Cabotegravir ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), es wird allerdings bei der gleichzeitigen Anwendung mit entweder P-gp- oder BCRP-Inhibitoren aufgrund der hohen Permeabilität von Cabotegravir keine Resorptionsveränderung erwartet.

### Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

*In vivo* hatte Cabotegravir keine Wirkung auf das Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Substrat Midazolam. *In vitro* induzierte Cabotegravir nicht CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

*In vitro* hemmt Cabotegravir organische Anionentransporter (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu M$ ) und OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu M$ ). Daher ist bei der Co-Dosierung mit OAT1/3-Substratarzneimitteln mit engem therapeutischem Index (z. B. Methotrexat) Vorsicht geboten.

Auf der Grundlage des *in-vitro*- und klinischen Arzneimittelinteraktionsprofils wird nicht erwartet, dass Cabotegravir die Konzentrationen anderer antiretroviraler Arzneimittel, einschließlich Protease-Inhibitoren, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren, Entry-Inhibitoren oder Ibalizumab, verändert.

Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 2 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „ $\uparrow$ “ einen Anstieg bedeutet, „ $\downarrow$ “ eine Abnahme, „ $\leftrightarrow$ “ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „ $C_{max}$ “ maximale beobachtete Konzentration und „ $C\tau$ “ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

**Tabelle 2: Arzneimittelwechselwirkungen**

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<i>HIV-1 Antivirale Arzneimittel</i>		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 1 % $C_{max}$ $\uparrow$ 4 % $C\tau$ $\leftrightarrow$ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria-Tabletten ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 12 % $C_{max}$ $\uparrow$ 5 % $C\tau$ $\uparrow$ 14 %  Rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow$ 1 % $C_{max}$ $\downarrow$ 4 % $C\tau$ $\downarrow$ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria-Tabletten bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin ist nicht notwendig.
<i>Antiepileptika</i>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir $\downarrow$	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Antazida</i>		
Antazida (z. B. Magnesium, Aluminium oder Kalzium)	Cabotegravir $\downarrow$	Die gleichzeitige Anwendung von Antazida kann die orale Resorption von Cabotegravir verringern und wurde noch nicht untersucht. Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der oralen Einnahme von Vocabria angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Antimykobakterielle Arzneimittel</i>		
Rifampicin	Cabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 59 % $C_{max}$ $\downarrow$ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es wurden

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Vocabria und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Vocabria mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C <sub>max</sub> ↓ 17 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 %	Rifabutin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Vor Beginn der oralen Cabotegravir-Therapie sollte hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Rifabutin die Fachinformation für die Cabotegravir-Injektion hinzugezogen werden.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 8 % C <sub>τ</sub> ↔ 0 %  LNG ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 7 %	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Vocabria-Tabletten ist nicht notwendig.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Anwendung von Cabotegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkungen von Vocabria auf die Schwangerschaft beim Menschen sind unbekannt.

Cabotegravir war bei der Untersuchung an trächtigen Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Höhere Expositionen als die therapeutische Dosis zeigten jedoch eine Reproduktionstoxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz in Bezug auf die Schwangerschaft beim Menschen ist unbekannt.

Die Einnahme von Vocabria-Tabletten wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

##### Stillzeit

Auf der Grundlage tierexperimenteller Daten wird erwartet, dass Cabotegravir in die Muttermilch übergeht, obwohl dies am Menschen noch nicht bestätigt wurde.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

## Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Cabotegravir auf die menschliche Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Auswirkungen von Cabotegravir auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Vocabria über Schwindel, Müdigkeit und Somnolenz berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Vocabria sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Studien mit monatlicher Dosierung waren Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber<sup>4</sup> (10 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ATLAS-2M Studie mit zweimonatlicher Dosierung, die vom Prüfarzt als zusammenhängend angenommen wurden, waren Kopfschmerzen (7 %) und Fieber<sup>4</sup> (7 %).

Die schwerwiegenden Hautreaktionen (SCARs) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die für Cabotegravir und Rilpivirin ermittelt wurden, sind in Tabelle 3 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen<sup>1</sup>**

<b>MedDRA-Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Häufigkeitskategorie</b>	<b>Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression Angst Abnorme Träume Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz <sup>2</sup> Flatulenz

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin
		Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag <sup>3</sup>
	Gelegentlich	Urtikaria* Angioödem*
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber <sup>4</sup>
	Häufig	Müdigkeit Asthenie Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Erhöhte Transaminase Erhöhtes Bilirubin im Blut

<sup>1</sup> Die Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen basiert auf allen gemeldeten Ereignissen und ist nicht auf jene Ereignisse beschränkt, bei denen der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung gesehen hat.

<sup>2</sup> Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Schmerzen im Oberbauch.

<sup>3</sup> Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.

<sup>4</sup> Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur.

\* Siehe bitte Abschnitt 4.4.

Das allgemeine Sicherheitsprofil zu Woche 96 und Woche 124 der Studie FLAIR stimmte mit dem zu Woche 48 beobachteten Profil überein, ohne dass neue Sicherheitbefunde ermittelt wurden. In der Verlängerungsphase der Studie FLAIR ergaben sich bei der direkten Initiierung des Vocabria- und Rilpivirin-Injektionsschemas keine neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Wegfall der oralen Einleitungsphase (siehe Abschnitt 5.1).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Gewichtszunahme*

In Woche 48 hatten Patienten in den Studien FLAIR und ATLAS, die Vocabria plus Rilpivirin erhielten, durchschnittlich 1,5 kg Körpergewicht und Patienten, die weiterhin ihre übliche antiretrovirale Therapie erhielten, durchschnittlich 1,0 kg (gepoolte Analyse) zugenommen. In den Einzelstudien FLAIR und ATLAS betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme in den Studienarmen mit Vocabria plus Rilpivirin 1,3 kg bzw. 1,8 kg im Vergleich zu 1,5 kg bzw. 0,3 kg in den Vergleichsarmen.

In Woche 48 betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme in ATLAS-2M sowohl im monatlichen als auch im zweimonatlichen Vocabria plus Rilpivirin-Dosierungsarm 1,0 kg.

#### *Änderungen der Laborwerte*

Es wurden bei der Behandlung mit Vocabria plus Rilpivirin kleine, nicht progressive Erhöhungen des Gesamtbilirubins (ohne klinischen Ikterus) beobachtet. Diese Veränderungen werden als nicht klinisch

relevant gewertet, da sie wahrscheinlich aufgrund der Konkurrenz zwischen Cabotegravir und dem unkonjugierten Bilirubin im gemeinsamen Clearance-Weg auftreten (UGT1A1).

Bei Patienten, die in klinischen Studien Vocabria plus Rilpivirin erhielten, wurden erhöhte Transaminasen (ALT/AST) beobachtet. Diese Erhöhungen wurden primär der akuten Virushepatitis zugeschrieben. Einige Patienten, die die orale Therapie erhielten, zeigten Transaminase-Erhöhungen, die einer vermuteten arzneimittelbedingten Lebertoxizität zugeschrieben wurden. Diese Veränderungen waren beim Absetzen der Behandlung reversibel (Abschnitt 4.4).

Während klinischer Studien mit Vocabria plus Rilpivirin wurden erhöhte Lipasen beobachtet. Lipase Erhöhungen des Grades 3 und 4 traten bei Vocabria plus Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der ART vermehrt auf. Diese Erhöhungen waren generell asymptomatisch und führten nicht zu einem Abbruch von Vocabria plus Rilpivirin. Es wurde ein Fall von lebensbedrohlicher Pankreatitis mit Lipase des Grades 4 und begleitenden Faktoren (einschließlich Pankreatitis in der Vorgeschichte) in der ATLAS-2M Studie berichtet, für den ein Zusammenhang mit dem Injektionsregime nicht ausgeschlossen werden konnte.

### Kinder und Jugendliche

Auf Grundlage von Daten aus den Analysen der MOCHA-Studie (IMPAACT 2017) zu Woche 16 (Kohorte 1C, n = 30) und Woche 24 (Kohorte 2, n = 144) wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen identifiziert.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Vocabria. Falls es zu einer Überdosis kommt, ist der Patient unterstützend zu behandeln und bei Bedarf entsprechend zu überwachen.

Cabotegravir bindet im Plasma erwiesenermaßen stark an Proteine. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse die Ausscheidung des Arzneimittels aus dem Körper unterstützt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung, Integrase-Inhibitor, ATC-Code: J05AJ04.

#### Wirkmechanismus

Cabotegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Antivirale Aktivität in Zellkulturen*

Cabotegravir zeigte eine antivirale Aktivität gegen Laborstämme vom Wildtyp-HIV-1 mit einer für die Reduktion der viralen Replikation um 50 % ( $EC_{50}$ ) benötigten mittleren Cabotegravir-Konzentration von 0,22 nM in mononukleären Zellen des peripheren Bluts (PBMCs), 0,74 nM in 293T-Zellen und 0,57 nM in MT-4-Zellen. Cabotegravir zeigte antivirale Aktivität in Zellkultur gegen eine Serie von 24 klinischen HIV-1-Isolaten (3 in jeder Gruppe der M Subtypen A, B, C, D, E, F und G und 3 in Gruppe O) mit  $EC_{50}$ -Werten zwischen 0,02 nM und 1,06 nM für HIV-1. Die Cabotegravir- $EC_{50}$ -Werte gegen 3 klinische HIV-2-Isolate reichten von 0,10 nM bis 0,14 nM. Für Patienten mit HIV-2 liegen keine Daten vor.

#### *Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiviralen Arzneimitteln*

Es waren keine Arzneimittel mit inhärenter Anti-HIV-Aktivität antagonistisch gegenüber der antiretroviralen Aktivität von Cabotegravir (*in-vitro*-Beurteilungen wurden in Kombination mit Rilpivirin, Lamivudin, Tenofovir und Emtricitabin durchgeführt).

#### *In-vitro-Resistenz*

Isolierung von Wildtyp-HIV-1 und Aktivität gegenüber resistenten Stämmen: Es wurden keine Viren mit > 10-facher Erhöhung der Cabotegravir- $EC_{50}$  während 112-tägiger Passage des Stammes III B beobachtet. Die folgenden Integrase(IN)-Mutationen traten nach Passage von Wildtyp-HIV-1 (mit T124A-Polymorphismus) unter Cabotegravir auf: Q146L (Fold-Change [FC] Range 1,3–4,6, S153Y (FC Range 2,8–8,4) und I162M (FC = 2,8). Wie oben erwähnt, stellt der Nachweis von T124A die Selektion einer bereits bestehenden Minderheitsvariante, die keine differentielle Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir aufweist, dar. Bei der Passage des Wildtyp-HIV-1-NL-432 über 56 Tage in Gegenwart von 6,4 nM Cabotegravir wurden keine Aminosäuresubstitutionen im Integrase-Bereich selektiert.

Unter den multiplen Mutanten wurde der höchste FC bei Mutanten beobachtet, die Q148K oder Q148R enthielten. Während bei E138K/Q148H eine 0,92-fache Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir nachgewiesen wurde, zeigte E138K/Q148R jedoch eine 12-fache Verminderung der Empfindlichkeit und E138K/Q148K eine 81-fache Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. G140C/Q148R und G140S/Q148R führten zu einer 22- bzw. 12-fachen Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. N155H beeinflusste die Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir nicht, N155H/Q148R führte jedoch zu einer 61-fachen Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Weitere multiple Mutanten mit FC zwischen 5 und 10 sind: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) und E92Q/N155H (FC = 5,3).

#### *In-vivo-Resistenz*

Die Anzahl der Teilnehmer, die die Kriterien für ein bestätigtes virologisches Versagen (CVF) erfüllten, war in den gepoolten FLAIR- und ATLAS-Studien niedrig. In der gepoolten Analyse gab es 7 CVFs bei Cabotegravir plus Rilpivirin (7/591, 1,2 %) und 7 CVFs beim aktuellen antiretroviralen Regime (7/591, 1,2 %). Die drei CVFs bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der FLAIR-Studie mit Resistenzdaten hatten den Subtyp A1. Zusätzlich hatten 2 der 3 CVFs die therapiebedingte Integrase-Inhibitor-Resistenz-assoziierte Substitution Q148R und einer der drei G140R mit reduzierter phänotypischer Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Alle 3 CVFs hatten eine Rilpivirin-Resistenz-assoziierte Substitution: K101E, E138E/A/K/T oder E138K und 2 der 3 zeigten eine verminderte phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Die 3 CVFs der ATLAS-Studie hatten die Subtypen A, A1 und AG. Einer der 3 CVFs hatte die INI-Resistenz-assoziierte Substitution N155H beim Versagen mit reduzierter phänotypischer Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Alle 3 CVFs hatten eine Rilpivirin-Resistenz-assoziierte Substitution beim Versagen: E138A, E138E/K oder E138K und zeigten eine verminderte phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Bei 2 dieser 3 CVFs wurden die beim Versagen beobachteten Rilpivirin-Resistenz-assoziierten Substitutionen auch bei der Baseline in der PBMC-HIV-1-DNA beobachtet. Der siebte CVF (FLAIR) erhielt nie eine Injektion.

Die mit der Resistenz gegenüber der langwirksamen Cabotegravir-Injektion zusammenhängenden Substitutionen, die in den gepoolten ATLAS- und FLAIR-Studien beobachtet wurden, waren G140R (n = 1), Q148R (n = 2) und N155H (n = 1).

In der ATLAS-2M-Studie erfüllten 10 Patienten bis Woche 48 die CVF-Kriterien: 8 Patienten (1,5 %) im Q8W-Arm und 2 Patienten (0,4 %) im Q4W-Arm. Acht Patienten erfüllten die CVF-Kriterien in oder vor Woche 24.

Vor Behandlungsbeginn hatten 5 Patienten im Q8W-Arm Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen von Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A oder E138E/A, und 1 Patient hatte eine Cabotegravir-Resistenz-Mutation, G140G/R (zusätzlich zur oben genannten Rilpivirin-Resistenz assoziierten Mutation Y188Y/F/H/L). Zum Zeitpunkt des *suspected virologic failure* (SVF) hatten 6 Patienten im Q8W-Arm Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen, dabei hatten 2 Patienten zusätzlich K101E und 1 Patient zusätzlich E138E/K vom Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt des SVF. Der Rilpivirin- FC lag bei 7 Patienten über dem biologischen Cut-Off und reichte von 2,4 bis 15. Fünf der 6 Patienten mit einer Rilpivirin-Resistenz assoziierten Substitution hatten auch INSTI-Resistenz assoziierte Substitutionen: N155H (n = 2), Q148R, Q148Q/R + N155N/H (n = 2). Die INSTI-Substitution L74I wurde bei 4/7 der Patienten beobachtet. Der Integrase-Phänotyp- und Genotyp-Assay scheiterte bei einem Patienten und der Cabotegravir-Phänotyp stand bei einem anderen nicht zur Verfügung. Die FCs für die Q8W-Studienteilnehmer reichten von 0,6 bis 9,1 für Cabotegravir, 0,8 bis 2,2 für Dolutegravir und 0,8 bis 1,7 für Bictegravir.

Im Q4W-Arm hatte kein Patient Rilpivirin oder INSTI-Resistenz assoziierte Substitutionen vor Behandlungsbeginn. Ein Patient hatte die NNRTI-Substitution G190Q in Kombination mit dem NNRTI-Polymorphismus V189I. Zum Zeitpunkt des SVF hatte 1 Patient während der Behandlung die Rilpivirin-Resistenz assoziierten Mutationen K101E + M230L und der andere behielt die NNRTI-Substitutionen G190Q + V189I und zusätzlich V179V/I. Beide Patienten zeigten eine verminderte phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Beide Patienten hatten auch INSTI-Resistenz assoziierte Mutationen, entweder Q148R + E138E/K oder N155N/H beim SVF und 1 Patient hatte eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cabotegravir. Kein Patient hatte die INSTI-Substitution L74I. Die FCs für die Q4W-Studienteilnehmer waren 1,8 und 4,6 für Cabotegravir, 1,0 und 1,4 für Dolutegravir und 1,1 und 1,5 für Bictegravir.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Erwachsene*

Die Wirksamkeit von Cabotegravir plus Rilpivirin wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, aktiv kontrollierten, parallelen, offenen Nichtunterlegenheitsstudien der Phase III, FLAIR (Studie 201584) und ATLAS (Studie 201585), beurteilt. Die Primäranalyse fand statt, nachdem alle Teilnehmer ihren Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

#### *Virologisch supprimierte Patienten (nach 20-wöchiger Behandlung mit einem Dolutegravir-basierten Regime)*

In der FLAIR-Studie erhielten 629 HIV-1 infizierte, ART-naive Patienten eine Therapie mit einem Dolutegravir-haltigen INI-Regime für 20 Wochen (entweder Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin oder Dolutegravir plus 2 andere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, wenn die Patienten HLA-B\*5701-positiv waren). Virologisch supprimierte Patienten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, n = 566) wurden dann 1:1 randomisiert, um entweder Cabotegravir plus Rilpivirin zu erhalten oder auf ihrer aktuellen ART (*current antiretroviral regimen* = CAR) zu verbleiben. Die Patienten, die zu Cabotegravir plus Rilpivirin randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Cabotegravir -Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit der Cabotegravir -Injektion (Monat 1: 600 mg-Injektion, ab Monat 2: 400 mg-Injektion) plus der Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg-Injektion, ab Monat 2: 600 mg-Injektion) monatlich für weitere 44 Wochen. Diese Studie wurde auf 96 Wochen verlängert.

#### *Virologisch supprimierte Patienten (seit mindestens 6 Monaten auf stabiler ART)*

In der ATLAS-Studie wurden 616 mit HIV-1 infizierte Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses für mindestens 6 Monate virologisch supprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), randomisiert

(1:1) und erhielten entweder Cabotegravir plus Rilpivirin oder verblieben auf ihrem CAR. Die Patienten, die zu Cabotegravir plus Rilpivirin randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Cabotegravir -Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit der Cabotegravir -Injektion (Monat 1: 600 mg-Injektion, ab Monat 2: 400 mg-Injektion) plus der Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg-Injektion, ab Monat 2: 600 mg-Injektion) monatlich für weitere 44 Wochen. In der ATLAS-Studie erhielten 50 %, 17 % bzw. 33 % der Teilnehmer jeweils eine NNRTI-, PI- oder INI-basierte Therapie zu Baseline (Verteilung war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar).

#### Gepoolte Daten

Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten in der gepoolten Analyse des Arms Cabotegravir plus Rilpivirin bei 38 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-kaukasisch, 1 % war  $\geq 65$  Jahre alt und 7 % hatten eine Anzahl von CD4<sup>+</sup>-Zellen von weniger als 350 Zellen/mm<sup>3</sup>. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Der primäre Endpunkt beider Studien war der Anteil an Patienten mit einer HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml im Plasma in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In einer gepoolten Analyse der zwei Zulassungsstudien war Cabotegravir plus Rilpivirin gegenüber CAR nicht unterlegen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml (1,9 % bzw. 1,7 %) im Plasma in Woche 48 aufwiesen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz der gepoolten Analyse zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin und CAR (0,2; 95 % KI: -1,4, 1,7) entsprach dem Nichtunterlegenheitskriterium (obere Grenze des 95 % KI unter 4 %).

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse zu Woche 48, einschließlich dem Ansprechen nach relevanten Baseline-Faktoren, der Studien FLAIR und ATLAS sind in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt.

**Tabelle 4: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien FLAIR und ATLAS zu Woche 48 (Snapshot-Analyse)**

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	Cabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 28 3	Cabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 30 8	Cabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 59 1
<b>HIV-1-RNA <math>\geq 50</math> Kopien/ml<sup>†</sup> (%)</b>	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
<b>Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*</b>	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml (%)</b>	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
<b>Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*</b>	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
<b>Keine virologischen Daten im Zeitfenster der Woche 48 Visite (%)</b>	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<b>Gründe</b>						
Studien-/Behandlungsabbruch wegen	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	Cabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 28 3	Cabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 30 8	Cabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 59 1
unerwünschter Ereignisse oder Tod (%)						
Studien-/Behandlungsabbruch aus anderen Gründen (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Fehlende Daten im Zeitfenster, aber Teilnahme an der Studie (%)	0	0	0	0	0	0

\* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

† Umfasst Patienten, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht supprimiert (HIV-1 RNA  $\geq$  50 Kopien/ml) waren

N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (number); KI = Konfidenzintervall; CAR = *current antiretroviral regimen*, aktuelle antiretrovirale Therapie

**Tabelle 5: Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml zu Woche 48 nach relevanten Baseline-Faktoren (Snapshot-Ergebnisse)**

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten aus den Studien FLAIR und ATLAS	
		Cabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
<b>Baseline CD4<sup>+</sup></b> (Zellen/mm <sup>3</sup> )	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq$ 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
<b>Geschlecht</b>	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	Kaukasisch	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Schwarz/afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatisch/andere	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>Alter (Jahre)</b>	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	$\geq$ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
<b>ART zu Baseline</b>	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTIs	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = Body-Mass-Index

PI = Protease-Inhibitor

INI = Integrase-Inhibitor

NNRTI = Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

In beiden Studien, FLAIR und ATLAS, waren die Behandlungsunterschiede nach Baseline-Faktoren (CD4<sup>+</sup> Zellzahl, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI, Alter, ART zu Baseline) vergleichbar.

*FLAIR Woche 96*

In der FLAIR-Studie entsprachen die Ergebnisse zu Woche 96 den Ergebnissen zu Woche 48. Der Anteil der Patienten, die eine HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml im Plasma mit Cabotegravir plus Rilpivirin (n = 283) und CAR (n = 283) hatten, betrug 3,2 % bzw. 3,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin und CAR [0,0; 95 % KI: -2,9; 2,9]). Der Anteil der Patienten, die eine HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml im Plasma mit Cabotegravir plus Rilpivirin und CAR hatten, betrug 87 % bzw. 89 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin und CAR [-2,8; 95 % KI: -8,2; 2,5]).

#### *FLAIR Woche 124 – Direkter Start der Injektion vs. orale Einleitungsphase*

In der FLAIR-Studie wurden zu Woche 124 die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten beurteilt, die sich in der Verlängerungsphase (zu Woche 100) für eine Umstellung von Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin auf Cabotegravir plus Rilpivirin entschieden hatten. Den Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, mit oder ohne orale Einleitungsphase zu wechseln, wodurch eine Gruppe mit oraler Einleitungsphase („Oral Lead-in“ (OLI)-Gruppe) (n = 121) und eine Gruppe, die direkt mit den Injektionen begann („Direct to Injection“ (DTI)-Gruppe) (n = 111), gebildet wurde.

Zu Woche 124 lag der Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml bei 0,8 % für die Gruppe mit oraler Einleitungsphase bzw. 0,9 % für die Gruppe, die direkt mit den Injektionen begann. Der Anteil an virologischer Suppression (HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml) war in beiden Gruppen vergleichbar und lag bei 93,4 % (OLI) bzw. 99,1 % (DTI).

#### *Dosierung alle 2 Monate*

##### *Virologisch supprimierte Patienten (seit mindestens 6 Monaten auf stabiler ART)*

Die Wirksamkeit und Sicherheit der alle 2 Monate angewendeten Cabotegravir -Injektion wurde in einer randomisierten, multizentrischen, parallelen, offenen, Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIIb, ATLAS-2M (207966), beurteilt. Die Primäranalyse fand statt, nachdem alle Teilnehmer den Besuch zu Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

In der ATLAS-2M-Studie wurden 1045 mit HIV-1 infizierte, ART vorbehandelte, virologisch supprimierte Patienten randomisiert (1:1), die ein zweimonatliches oder monatliches Regime mit Cabotegravir - plus Rilpivirin-Injektionen erhielten. Teilnehmer, die zu Baseline noch keine Cabotegravir/ + Rilpivirin-Behandlung erhalten hatten, erhielten eine orale Einleitungsphase bestehend aus einer 30 mg Cabotegravir -Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen. Teilnehmer, die zu den monatlichen Cabotegravir -Injektionen (Monat 1: 600 mg-Injektion, ab Monat 2: 400 mg-Injektion) und den Rilpivirin-Injektionen (Monat 1: 900 mg-Injektion, ab Monat 2: 600 mg-Injektion) randomisiert wurden, wurden für weitere 44 Wochen behandelt. Teilnehmer, die zu den zweimonatlichen Cabotegravir -Injektionen (600 mg-Injektion in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) und Rilpivirin-Injektionen (900 mg-Injektion in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) randomisiert wurden, wurden für weitere 44 Wochen behandelt. Vor der Randomisierung erhielten 63 %, 13 % bzw. 24 % der Teilnehmer Cabotegravir plus Rilpivirin für 0 Wochen, 1 bis 24 Wochen bzw.  $> 24$  Wochen.

Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 42 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-kaukasisch, 4 % waren  $\geq 65$  Jahre alt und 6 % hatten eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm<sup>3</sup>. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der primäre Endpunkt in der ATLAS-2M Studie war der Anteil an Patienten mit einer HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml im Plasma zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In der ATLAS-2M Studie war alle 2 Monate angewendetes Cabotegravir und Rilpivirin gegenüber monatlich angewendetem Cabotegravir und Rilpivirin hinsichtlich des Anteils der Patienten, die zu Woche 48 eine HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml (1,7 % bzw. 1,0 %) hatten, nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen alle 2 Monate angewendetem und monatlich angewendetem Cabotegravir und Rilpivirin (0,8; 95 % KI: -0,6; 2,2) entsprach dem Nichtunterlegenheitskriterium (obere Grenze des 95 % KI unter 4 %).

**Tabelle 6: Virologisches Ansprechen einer randomisierten Behandlung in der Studie ATLAS-2M zu Woche 48 (Snapshot-Analyse)**

	<b>Zweimonatliche Dosierung (Q8W)</b>	<b>Monatliche Dosierung (Q4W)</b>
	<b>N = 522 (%)</b>	<b>N = 523 (%)</b>
<b>HIV-1-RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml<sup>†</sup> (%)</b>	9 (1,7)	5 (1,0)
<b>Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*</b>	0,8 (-0,6; 2,2)	
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml (%)</b>	492 (94,3)	489 (93,5)
<b>Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*</b>	0,8 (-2,1; 3,7)	
Keine virologischen Daten im Zeitfenster der Woche 48 Visite	21 (4,0)	29 (5,5)
Gründe:		
Studienabbruch wegen UE oder Tod	9 (1,7)	13 (2,5)
Studienabbruch aus anderen Gründen	12 (2,3)	16 (3,1)
In der Studie, aber fehlende Daten im Zeitfenster	0	0

\* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

<sup>†</sup> Umfasst Patienten, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht supprimiert (HIV-1 RNA  $\geq$  50 Kopien/ml) waren

N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (number); KI = Konfidenzintervall; CAR = *current antiretroviral regimen*, aktuelle antiretrovirale Therapie

**Tabelle 7: Anteil der Patienten mit einer HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml zu Woche 48 nach relevanten Baseline-Faktoren (Snapshot-Ergebnisse)**

<b>Baseline-Faktoren</b>		<b>Anzahl Patienten mit HIV-1-RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)</b>	
		<b>Zweimonatliche Dosierung (Q8W)</b>	<b>Monatliche Dosierung (Q4W)</b>
Baseline CD4 <sup>+</sup> -Zellen (Zellen/mm <sup>3</sup> )	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 bis < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-kaukasisch	4/152 (2,6)	0/130
	Schwarz/afroamerikanisch	4/101 (4,0)	0/90
	Nicht-schwarz/afroamerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)

Baseline-Faktoren		Anzahl Patienten mit HIV-1-RNA $\geq$ 50 Kopien/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)	
		Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	Monatliche Dosierung (Q4W)
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Alter (Jahre)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq 50$	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128

BMI = Body-Mass-Index

In der Studie ATLAS-2M waren die Behandlungsdifferenzen hinsichtlich des primären Endpunkts nach Baseline-Kriterien (CD4<sup>+</sup>-Lymphozytenzellzahl, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI, Alter und vorherige Exposition gegenüber Cabotegravir/Rilpivirin) klinisch nicht relevant.

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 96 waren vergleichbar mit den Ergebnissen des primären Endpunkts in Woche 48. Die zweimonatliche Gabe der Cabotegravir - plus Rilpivirin-Injektionen ist der monatlichen Cabotegravir - und Rilpivirin-Gabe nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml in Woche 96 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich (n = 522) und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich (n = 523) betrug 2,1 % bzw. 1,1 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,0; 95 %-KI: -0,6; 2,5]). Der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 96 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich betrug 91 % bzw. 90,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [0,8; 95 %-KI: -2,8; 4,3]).

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 152 waren vergleichbar mit den Ergebnissen des primären Endpunkts in Woche 48 und in Woche 96. Die zweimonatliche Gabe der Cabotegravir - und Rilpivirin-Injektionen ist der monatlichen Cabotegravir - und Rilpivirin-Gabe nicht unterlegen. In der ITT-Analyse betrug der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml in Woche 152 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich (n = 522) und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich (n = 523) 2,7 % bzw. 1,0 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,7; 95 %-KI: 0,1; 3,3]). In der ITT-Analyse betrug der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 152 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich 87 % bzw. 86 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,5; 95 %-KI: -2,6; 5,6]).

#### Post-hoc-Analysen

Multivariate Analysen der gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS über 96 Wochen, FLAIR über 124 Wochen und ATLAS-2M über 152 Wochen) untersuchten den Einfluss verschiedener Faktoren auf das CVF-Risiko. Die Analyse der Baselinefaktoren (Baseline Factors Analysis, BFA) untersuchte die Virus- und Patientencharakteristika zu Baseline und das Dosierungsschema; die multivariate Analyse (MVA) umfasste Faktoren zu Baseline und prognostizierte Arzneimittelkonzentrationen im Plasma nach Einschluss auf CVF unter Verwendung einer Regressionsanalyse mit Variablenselektion. Nach insgesamt 4.291 Patientenjahren betrug die nicht adjustierte CVF-Inzidenzrate 0,54 pro

100 Patientenjahre; es wurden 23 Fälle von CVF berichtet (1,4 % von 1.651 Patienten in diesen Studien).

Die BFA zeigte, dass Rilpivirin-Resistenzmutationen (Inzidenzratenverhältnis IRR = 21,65;  $p < 0,0001$ ), HIV-1-Subtyp A6/A1 (IRR = 12,87;  $p < 0,0001$ ) und Body-Mass-Index (IRR = 1,09 pro Einheitsanstieg;  $p = 0,04$ ; IRR = 3,97 von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = 0,01$ ) mit CVF assoziiert waren. Andere Variablen wie die Dosierung Q4W oder Q8W, das weibliche Geschlecht oder CAB/INSTI-Resistenzmutationen waren nicht mit dem Auftreten eines CVF assoziiert. Eine Kombination von mindestens 2 der folgenden relevanten Baseline-Faktoren war mit einem erhöhten CVF-Risiko verbunden: Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Virologisches Ansprechen nach Vorhandensein relevanter Baseline-Faktoren (Rilpivirin-Resistenzmutationen, Subtyp A6/A1<sup>1</sup> und  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )**

Baseline-Faktoren (Anzahl)	Virologisches Ansprechen (%) <sup>2</sup>	Bestätigtes virologisches Versagen, CVF (%) <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>
<b>GESAMT</b> (95 % Konfidenzintervall)	1.231/1.431 (86,0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1.431 (1,6) <sup>6</sup> (1,0 %; 2,4 %)

<sup>1</sup> HIV-1-Subtyp-A1- oder -A6-Klassifikation basierend auf dem Los Alamos National Library Panel aus der HIV-Sequenzdatenbank (Juni 2020)

<sup>2</sup> Basierend auf dem FDA Snapshot-Algorithmus von  $\text{RNA} < 50$  Kopien/ml in Woche 48 für ATLAS, in Woche 124 für FLAIR, in Woche 152 für ATLAS-2M.

<sup>3</sup> Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA  $\geq 200$  Kopien/ml.

<sup>4</sup> Positiver prädiktiver Wert (PPV)  $< 2$  %; negativer prädiktiver Wert (NPV) 98,5 %; Sensitivität 34,8 %; Spezifität 71,9 %

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

<sup>6</sup> Analyse-Datensatz mit allen nicht fehlenden Kovariaten für die Baselinefaktoren (von insgesamt 1.651 Patienten).

Der Anteil der Patienten mit CVF war bei den Patienten mit mindestens zwei dieser Risikofaktoren höher als bei Patienten mit keinem oder nur einem Risikofaktor; dabei trat ein CVF bei 6 von 24 Patienten [25,0 %, 95 %-KI (9,8 %; 46,7 %)] mit der zweimonatlichen Injektion und bei 5 von 33 Patienten mit der monatlichen Injektion auf [15,2 %, 95 %-KI (5,1 %; 31,9 %)].

#### *Orale Überbrückungstherapie mit anderen ART*

In einer retrospektiven Analyse gepoolter Daten aus 3 klinischen Studien (FLAIR, ATLAS-2M und LATTE-2/Studie 200056) waren 29 Patienten eingeschlossen, die eine orale Überbrückungstherapie für eine durchschnittliche Dauer von 59 Tagen (25. und 75. Perzentile 53-135) mit einer anderen ART als Cabotegravir plus Rilpivirin (alternative orale Überbrückungstherapie) während der Behandlung mit intramuskulären (i.m.) langwirksamen (LA) Cabotegravir - plus Rilpivirin-Injektionen erhielten. Das mediane Alter der Patienten betrug 32 Jahre, 14 % davon waren weiblich, 31 % waren nicht-kaukasisch, 97 % erhielten ein Integrase-Inhibitor (INI)-basiertes Regime als alternative orale Überbrückungstherapie, 41 % erhielten einen NNRTI als Teil ihrer alternativen oralen Überbrückungstherapie (einschließlich Rilpivirin bei 11 von 12 Fällen) und 62 % erhielten einen NRTI. Drei Patienten brachen die Behandlung während oder kurz nach der oralen Überbrückungsphase aufgrund von nicht-sicherheitsrelevanten Gründen ab. Bei der Mehrheit ( $\geq 96$  %) der Patienten konnte die virale Suppression (Plasma HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml) aufrechterhalten werden. Während der Überbrückung mit einer alternativen oralen Überbrückungstherapie und während der Phase nach der alternativen oralen Überbrückungstherapie (bis zu 2 Injektionen mit Cabotegravir plus Rilpivirin nach der oralen Überbrückung) wurden keine Fälle von CVF (Plasma HIV-1-RNA  $\geq 200$  Kopien/ml) beobachtet.

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) von langwirksamen injizierbaren Cabotegravir in Kombination mit langwirksamen injizierbaren Rilpivirin bei Jugendlichen wurde in einer laufenden, multizentrischen, offenen, nicht-vergleichenden Phase-I/II Studie, MOCHA (IMPAACT 2017), bewertet.

In Kohorte 2 dieser Studie setzten 144 virologisch supprimierte Jugendliche ihr vor der Studie begonnenes cART-Regime ab und erhielten mindestens 4 Wochen lang einmal täglich eine 30 mg Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg Rilpivirin-Tablette, gefolgt von zweimonatlichen intramuskulären Cabotegravir-Injektionen (Monate 1 und 2: 600 mg und danach 600 mg alle 2 Monate) und intramuskulären Rilpivirin-Injektionen (Monate 1 und 2: 900 mg und danach 900 mg alle 2 Monate).

Zu Beginn der Studie betrug das mediane Alter der Teilnehmer 15,0 Jahre, das mediane Gewicht 48,5 kg (Bereich: 35,2 bis 100,9), der mediane BMI 19,5 kg/m<sup>2</sup> (Bereich: 16,0 bis 34,3), 51,4 % waren weiblich, 98,6 % waren nicht-kaukasisch, und 4 Teilnehmer hatten eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Die antivirale Aktivität wurde als sekundäres Ziel bewertet, wobei 139 der 144 Teilnehmer (96,5 %) (Snapshot-Algorithmus) mit verfügbaren Daten zu Woche 24 virologisch supprimiert blieben (Plasma-HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cabotegravir-Filmtabletten und -Depot-Injektionssuspension eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung einer HIV-1-Infektion gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Erwachsene*

Die Pharmakokinetik von Cabotegravir ist bei gesunden und bei HIV-infizierten Studienteilnehmern ähnlich. Die PK-Variabilität von Cabotegravir ist mäßig. In Phase-I-Studien bei gesunden Teilnehmern reichte die interindividuelle Variabilität (CV<sub>b</sub>%) für AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>tau</sub> von 26 % bis 34 % und von 28 % bis 56 % in Studien mit HIV-1-infizierten Patienten. Die intraindividuelle Variabilität (CV<sub>w</sub> %) ist niedriger als die interindividuelle Variabilität.

**Tabelle 9: Pharmakokinetische Parameter nach der oralen Einnahme von Cabotegravir einmal täglich bei erwachsenen Teilnehmern**

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (µg•h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Orale Einleitungsphase <sup>c</sup>	30 mg einmal täglich	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

<sup>a</sup> Pharmakokinetische Parameterwerte basierend auf gepoolten FLAIR und ATLAS individuellen *Post-hoc*-Schätzungen von Cabotegravir aus pharmakokinetischen Populationsmodellen (n = 581)

<sup>b</sup> „tau“ ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die Einnahme.

<sup>c</sup> Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase stellen den Steady State dar.

### Resorption

Cabotegravir wird nach der oralen Gabe schnell resorbiert, mit einer medianen T<sub>max</sub> von 3 Stunden nach der Einnahme der Tabletten. Bei einer einmal täglichen Dosierung wird der pharmakokinetische Steady State nach 7 Tagen erreicht.

Cabotegravir kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nahrung erhöhte den Resorptionsgrad von Cabotegravir. Die Bioverfügbarkeit von Cabotegravir ist unabhängig

vom Nahrungsinhalt: Bei Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt erhöhte sich die  $AUC_{(0-\infty)}$  von Cabotegravir um 14 % und die  $C_{max}$  um 14 % im Vergleich zum nüchternen Zustand. Diese Erhöhungen sind nicht klinisch signifikant.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cabotegravir ist noch nicht bestimmt.

### Verteilung

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist Cabotegravir stark (> 99 %) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Nach der Einnahme von Tabletten betrug das mittlere erkennbare orale Verteilungsvolumen ( $V_z/F$ ) im Plasma 12,3 l. Bei Menschen wurde  $V_c/F$  von Cabotegravir im Plasma auf 5,27 l und  $V_p/F$  auf 2,43 l geschätzt. Diese Volumenschätzungen zusammen mit der Annahme hoher Bioverfügbarkeit legen eine gewisse Verteilung von Cabotegravir im extrazellulären Raum nahe.

Cabotegravir ist im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar. Die mittleren zervikalen und vaginalen Gewebe:Plasma-Verhältnisse betragen 0,16 bis 0,28 und 4, 8 und 12 Wochen nach Gabe einer einzelnen intramuskulären (i.m.) 400 mg-Injektion waren die mittleren rektalen Gewebe:Plasma-Verhältnisse  $\leq 0,08$ .

Cabotegravir ist im Liquor nachweisbar. Bei HIV-infizierten Patienten, die ein Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionsschema erhielten, betrug das Liquor-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis [Median (Bereich)] ( $n = 16$ ) 0,003 (Bereich: 0,002 bis 0,004) eine Woche nach einem Steady State durch eine langwirksame Cabotegravir-Injektion (Q4W oder Q8W). Entsprechend den therapeutischen Cabotegravir-Konzentrationen im Liquor betrug die HIV-1-RNA im Liquor ( $n = 16$ ) < 50 Kopien/ml bei 100 % der Teilnehmer und < 2 Kopien/ml bei 15/16 (94 %) der Teilnehmer. Zum selben Zeitpunkt betrug die HIV-1-RNA im Plasma ( $n = 18$ ) < 50 Kopien/ml bei 100 % der Teilnehmer und < 2 Kopien/ml bei 12/18 (66,7 %) der Teilnehmer.

*In vitro* war Cabotegravir kein Substrat des Organo-Anionen-Transporter-Polypeptids (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 oder des Organo-Kation-Transporters (OCT1).

### Biotransformation

Cabotegravir wird primär durch UGT1A1 mit einer geringen UGT1A9-Komponente metabolisiert. Cabotegravir ist der im Plasma vorrangig zirkulierende Bestandteil und stellt > 90 % des gesamten Radiokarbons im Plasma dar. Nach einer Einnahme bei Menschen wird Cabotegravir primär über den Stoffwechsel ausgeschieden. Die Elimination von unverändertem Cabotegravir über die Nieren ist niedrig (< 1 % der Dosis). 47 % der gesamten oralen Dosis wird als unverändertes Cabotegravir in den Fäzes ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies gänzlich oder teilweise auf das nicht resorbierte Arzneimittel oder die biliäre Ausscheidung des Glucuronid-Konjugats, das weiter abgebaut werden kann und dann die Stammverbindung im Darmlumen bildet, zurückzuführen ist. Cabotegravir wurde in duodenalen Gallenproben nachgewiesen. Der Glucuronid-Metabolit war ebenfalls in manchen, aber nicht in allen duodenalen Gallenproben vorhanden.

27 % der gesamten oralen Dosis wird über den Urin ausgeschieden, primär als Glucuronid-Metabolit (75 % der Radioaktivität im Urin, 20 % der Gesamtdosis).

Cabotegravir ist kein klinisch relevanter Inhibitor der folgenden Enzyme und Transporter: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 und UGT2B17, P-gp, BCRP, Gallensalzexportpumpe (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1, MATE 2-K, Multidrug-Resistance-Related-Protein (MRP) 2 oder MRP4.

### Elimination

Cabotegravir hat eine durchschnittliche terminale Halbwertszeit von 41 Stunden und eine erkennbare Clearance ( $CL/F$ ) von 0,21 l pro Stunde.

### Polymorphismen

In einer Metaanalyse von gesunden und HIV-infizierten Studienteilnehmern, zeigten Teilnehmer mit UGT1A1-Genotypen, die einen schlechten Cabotegravir-Metabolismus bewirken, eine 1,3 bis 1,5-fache durchschnittliche Erhöhung der Steady-State-Cabotegravir-AUC,  $-C_{\max}$  und  $-C_{\tau}$  im Vergleich zu Teilnehmern mit Genotypen mit einem normalen Metabolismus über UGT1A. Diese Unterschiede werden nicht als klinisch relevant eingestuft. Für Patienten mit UGT1A1-Polymorphismen ist keine Dosisanpassung notwendig.

### Besondere Patientengruppen

#### *Geschlecht*

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Geschlechts auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des Geschlechts nötig.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis der ethnischen Zugehörigkeit nötig.

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

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des BMI auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des BMI nötig.

#### *Ältere Menschen*

Populationspharmakokinetische Analysen von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des Alters auf die Exposition von Cabotegravir. Die pharmakokinetischen Daten für Cabotegravir bei Personen > 65 Jahren sind begrenzt.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  bis  $< 30$  ml/min und ohne Dialyse) und entsprechenden gesunden Teilnehmern beobachtet. Für Patienten mit leichter, moderater oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (ohne Dialyse) ist keine Dosisanpassung notwendig. Cabotegravir wurde nicht an Dialyse-Patienten untersucht.

#### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und entsprechenden gesunden Teilnehmern beobachtet. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir wurde nicht untersucht.

### Kinder und Jugendliche

Populationspharmakokinetische Simulationen aus dem Entwicklungsprogramm von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Cabotegravir-Exposition zwischen jugendlichen Teilnehmern (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und HIV-1-infizierten und nicht-infizierten Erwachsenen. Daher ist für Jugendliche mit einem Gewicht von  $\geq 35$  kg keine Dosisanpassung erforderlich.

**Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter nach oralen Einnahme von Cabotegravir einmal täglich bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ( $\geq 35$  kg)**

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

Orale Einleitungsphase („oral lead-in“) <sup>c</sup>	30 mg einmal täglich	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
--	-------------------------	----------------	----------------	-----------------

<sup>a</sup> Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen *Post-hoc*-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für die sowohl HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 147) mit einem Gewicht von 35,2 – 98,5 kg als auch für die nicht-HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 62) mit einem Gewicht von 39,9 – 167 kg.

<sup>b</sup> „tau“ ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die orale Einnahme.

<sup>c</sup> Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitung stellen den Steady-State dar.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Karzinogenität und Mutagenität

Bei *in-vitro*-Tests mit Bakterien und Säugerzellkulturen sowie einem *in-vivo*-Mikronukleustest an Nagern war Cabotegravir weder mutagen noch klastogen. Cabotegravir war in Langzeit-Studien an Mäusen und Ratten nicht karzinogen.

#### Studien zur Reproduktionstoxizität

Es wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität an Ratten nach oraler Verabreichung von Cabotegravir in Dosen bis zu 1.000 mg/kg/Tag (> 20-Fache der menschlichen Exposition bei maximaler empfohlener Dosis) beobachtet.

In einer embryofötalen Entwicklungsstudie traten keine unerwünschten Effekte nach einer oralen Verabreichung von Cabotegravir an trächtige Kaninchen bis zu einer mütterlichen toxischen Dosis von 2.000 mg/kg/Tag (0,66-Fache der menschlichen Exposition bei maximaler empfohlener humaner Dosis [MRHD]) oder an trächtige Ratten in Dosen bis zu 1.000 mg/kg/Tag (> 30-Fache der menschlichen Exposition bei MRHD) auf. Bei Ratten wurden bei 1.000 mg/kg/Tag Veränderungen im Fötuswachstum (vermindertes Körpergewicht) beobachtet. Studien an trächtigen Ratten ergaben, dass Cabotegravir die Plazenta passiert und im fötalen Gewebe nachweisbar ist.

In prä- und postnatalen (PPN) Studien an Ratten rief Cabotegravir bei 1.000 mg/kg/Tag (> 30-Fache der menschlichen Exposition bei MRHD) reproduzierbar Geburtsverzögerungen sowie eine Erhöhung der Anzahl der Totgeburten und neonatalen Mortalität hervor. Eine niedrigere Dosis von 5 mg/kg/Tag (etwa 10-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei MRHD) Cabotegravir ging nicht mit Geburtsverzögerungen oder neonataler Mortalität einher. In Studien an Kaninchen und Ratten ergab sich bei der Geburt der Föten durch Kaiserschnitt kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Angesichts des Expositionsverhältnisses ist die Relevanz für den Menschen unbekannt.

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

Die Auswirkungen einer täglichen Behandlung mit hohen Cabotegravir-Dosen wurde in Toxizitätsstudien bei wiederholter oraler Gabe an Ratten (26 Wochen) und Affen (39 Wochen) untersucht. Bei Ratten und Affen, die Cabotegravir oral in Dosen bis zu 1.000 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag erhielten, traten keine arzneimittelbedingten Nebenwirkungen auf.

In einer 14-tägigen und 28-tägigen Toxizitätsstudie bei Affen wurden gastrointestinale (GI) Wirkungen (Gewichtsverlust, Emesis, loser/wässriger Stuhl und mittelschwere bis schwere Dehydratation) beobachtet, diese Effekte werden nicht als Ergebnis systemischer Toxizität gesehen, sondern als lokale toxische Wirkungen.

In einer 3-monatigen Studie bei Ratten wurden keine Nebenwirkungen und keine neuen Zielorgane für Toxizität beobachtet, wenn Cabotegravir monatlich subkutan (s.c.) (bis zu 100 mg/kg/Dosis), monatlich i.m. (bis zu 75 mg/kg/Dosis) oder wöchentlich s.c. (100 mg/kg/Dosis) injiziert wurde (> 30-Fache der menschlichen Exposition bei MRHD von 400 mg i.m.).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Hypromellose (E 464)  
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz  
Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (E 1521)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flaschen aus weißem HDPE (hochdichtem Polyethylen) verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen mit einem Polyethylen-beschichteten Hitzesiegel. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1481/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Depot-Injektionssuspension

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

Filmtabletten

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird eine prospektive Kohortenstudie (COMBINE-2 Studie) durchführen, um Daten von Patienten zu sammeln und die klinische Effektivität, Einhaltung, Dauer und Abbrüche nach Beginn des langwirksamen Cabotegravir und Rilpivirin Regime zu beurteilen. Die Studie wird auch die Resistenz und das Ansprechen auf nachfolgende antiretrovirale Regime von Patienten, die vom langwirksamen Cabotegravir und Rilpivirin Regime zu einem anderen Regime wechseln, überwachen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die Zwischenergebnisse der Studie jährlich und die Endergebnisse der Studie bis September 2026 einreichen.</p>	<p>September 2026</p>
<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird eine fünfjährige Studie zur Anwendung des Arzneimittels (sog. Drug Utilisation Study [DUS]) in der klinischen Praxis durchführen. Diese beobachtenden Kohortenstudie wird darauf abzielen, die Patientenpopulation, die Regime mit langwirksamer Cabotegravir-Injektion und/oder langwirksamer Rilpivirin-Injektion erhalten, in der klinischen Routinepraxis besser zu verstehen. Die Studie wird Verwendungsmuster, die Einhaltung und die klinische Effektivität nach dem Inverkehrbringen dieser Regime beurteilen und die Resistenz bei virologischem Versagen, wenn Resistenzdaten verfügbar sind, überwachen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die Zwischenergebnisse der Studie jährlich und die Endergebnisse der DUS bis September 2026 einreichen.</p>	<p>September 2026</p>

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 400 MG INJEKTION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension  
Cabotegravir

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Cabotegravir.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol, Polysorbat 20, Macrogol und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

Inhalt: 1 Durchstechflasche

1 Adapter für die Durchstechflasche

1 Spritze

1 Injektionsnadel

2 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Hier öffnen

Zur intramuskulären Anwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht einfrieren

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1481/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER KARTONAGE IM UMKARTON**

**BEGLEITKARTE DER 400 MG INJEKTION**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension  
Cabotegravir

**2. WIRKSTOFF(E)**

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

2 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lesen Sie die Hinweise zur Handhabung, bevor Sie Vocabria zur Anwendung vorbereiten.  
Zur intramuskulären Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE – 400 MG INJEKTION**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension  
Cabotegravir  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT**

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KARTON – 600 MG INJEKTION

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension  
Cabotegravir

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol, Polysorbat 20, Macrogol und Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

Inhalt: 1 Durchstechflasche

1 Adapter für die Durchstechflasche

1 Spritze

1 Injektionsnadel

3 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Hier öffnen

Zur intramuskulären Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht einfrieren

**10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1481/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER KARTONAGE IM UMKARTON**

**BEGLEITKARTE DER 600 MG INJEKTION**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension  
Cabotegravir

**2. WIRKSTOFF(E)**

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

3 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lesen Sie die Hinweise zur Handhabung, bevor Sie Vocabria zur Anwendung vorbereiten.  
Zur intramuskulären Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE – 600 MG INJEKTION**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension  
Cabotegravir  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT**

3 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**KARTON – TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vocabria 30 mg Filmtabletten  
Cabotegravir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cabotegravir (als Natriumsalz).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat (siehe Packungsbeilage).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1481/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Vocabria

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT - TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vocabria 30 mg Filmtabletten  
Cabotegravir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cabotegravir (als Natriumsalz).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis  
**EXP**

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare BV

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1481/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension Cabotegravir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vocabria und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Vocabria bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie werden Vocabria-Injektionen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vocabria aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Vocabria und wofür wird es angewendet?

Die Vocabria-Injektion enthält den Wirkstoff Cabotegravir. Cabotegravir gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als *Integrase-Inhibitoren (INIs)* bezeichnet werden.

Die Vocabria-Injektion wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), deren HIV-1-Infektion unter Kontrolle ist, in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel namens Rilpivirin angewendet.

Die Vocabria-Injektionen können die HIV-Infektion nicht heilen; sie halten die Menge der Viren in Ihrem Körper auf einem niedrigen Niveau. Dies trägt dazu bei, die Anzahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen in Ihrem Blut aufrecht zu erhalten. CD4<sup>+</sup>-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die wichtig sind, um Ihrem Körper bei der Abwehr von Infektionen zu helfen.

**Die Vocabria-Injektion wird immer** in Kombination mit einer Injektion des antiretroviralen Arzneimittels namens *Rilpivirin-Injektion* angewendet. Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie in der Rilpivirin-Packungsbeilage.

#### 2. Was sollten Sie beachten, bevor Vocabria bei Ihnen angewendet wird?

**Sie sollten keine Vocabria-Injektion erhalten,**

- wenn Sie in der Vergangenheit bereits einmal einen schweren Hautausschlag, Hautabschälung, Blasenbildung und/oder Geschwüre im Mund entwickelt haben.

- wenn Sie **allergisch** (*überempfindlich*) gegen Cabotegravir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, da sie die Wirkung von Vocabria beeinträchtigen können:
  - **Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung gegen Krampfanfälle)
  - **Rifampicin** oder **Rifapentin** (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose)

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie glauben, dass einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

### Schwere Hautreaktion:

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurden sehr selten im Zusammenhang mit Vocabria berichtet. Beenden Sie die Anwendung von Vocabria und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie eines der Symptome bemerken, die mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen in Zusammenhang stehen.

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

### Allergische Reaktion

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, die als *Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion)* bekannt ist. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Vocabria erhalten.

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

### Leberprobleme, einschließlich einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben oder hatten, einschließlich einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion. Ihr Arzt kann beurteilen, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist, bevor er oder sie entscheidet, ob Sie Vocabria erhalten können.

### Achten Sie auf wichtige Symptome

Bei einigen Personen, die Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten.

Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Vocabria erhalten. Zu diesen gehören:

- Symptome von Infektionen
- Symptome eines Leberschadens

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion oder eines Leberschadens auftreten:

→ **Informieren Sie umgehend Ihren Arzt**. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

### Regelmäßige Termine sind wichtig

Es ist wichtig, dass Sie **zu Ihren geplanten Terminen erscheinen**, um Ihre Vocabria-Injektion zu erhalten, damit Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle gehalten wird und sich Ihr Gesundheitszustand nicht verschlechtert. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen Abbruch der Behandlung in Erwägung ziehen. Wenn Sie Ihre Vocabria-Injektion verspätet oder gar nicht mehr erhalten, müssen Sie andere Arzneimittel einnehmen, um die Behandlung Ihrer HIV-Infektion fortzuführen und das

Risiko einer viralen Resistenzentwicklung zu vermindern.

**Die Vocabria-Injektion ist ein langwirksames Depot-Arzneimittel.** Wenn Sie die Behandlung beenden, können geringe Konzentrationen von Cabotegravir (der Wirkstoff von Vocabria) 12 Monate oder länger nach Ihrer letzten Injektion in Ihrem Körper bleiben. Diese geringen Konzentrationen von Cabotegravir können keine ausreichende Wirkung gegen das Virus gewährleisten. Das Virus kann so auch resistent werden. Sie müssen innerhalb eines Monats nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie monatliche Injektionen erhalten, und innerhalb von zwei Monaten nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie zweimonatliche Injektionen erhalten, eine andere HIV-Behandlung beginnen.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern unter 12 Jahren oder bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 35 kg nicht angewendet werden, da es an diesen Patienten noch nicht untersucht wurde.

### **Anwendung der Vocabria-Injektion mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich anderer nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

**Vocabria darf nicht gleichzeitig** mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet werden (siehe vorangestellter Abschnitt „Sie sollten keine Vocabria-Injektion erhalten“ in Abschnitt 2).

**Manche Arzneimittel können die Wirkung von Vocabria beeinträchtigen** oder sie können die Wahrscheinlichkeit von **Nebenwirkungen** erhöhen. Vocabria kann auch die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinträchtigen.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie folgendes Arzneimittel anwenden:

- **Rifabutin** (zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose).
- **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, dass Sie zusätzliche Kontrolluntersuchungen benötigen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

- **Fragen Sie Ihren Arzt um Rat**, bevor Sie eine Vocabria-Injektion erhalten.

#### **Schwangerschaft**

- **Vocabria wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.** Falls erforderlich, wird Ihr Arzt den Nutzen für Sie und das Risiko für das ungeborene Kind abwägen, wenn Sie während der Schwangerschaft Vocabria-Injektionen erhalten. Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, **sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt.**
- Wenn Sie schwanger geworden sind, brechen Sie Ihre Termine zum Erhalt der Vocabria-Injektionen nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

#### **Stillzeit**

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

**Es ist nicht bekannt**, ob die Inhaltsstoffe der Vocabria-Injektion in die Muttermilch übergehen können. Es ist jedoch möglich, dass Cabotegravir noch 12 Monate nach der letzten Vocabria-Injektion in die Muttermilch übergehen kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem**

Arzt besprechen.

## Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

**Vocabria kann Schwindelgefühle verursachen** und andere Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Aufmerksamkeit beeinträchtigen.

→ **Nehmen Sie nur dann am Straßenverkehr teil und bedienen Sie Maschinen**, wenn Sie sich sicher sind, dass das Arzneimittel Sie nicht beeinträchtigt.

### 3. Wie werden Vocabria-Injektionen angewendet?

Sie erhalten Vocabria **als Injektion** entweder einmal monatlich oder einmal alle 2 Monate zusammen mit einer anderen Injektion eines Arzneimittels namens Rilpivirin. Ihr Arzt bespricht gemeinsam mit Ihnen das Therapieschema.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gibt Ihnen Vocabria als Injektion in einen Gesäßmuskel (*intramuskuläre oder i.m. Injektion*).

- **Wenn Sie erstmalig Ihre Behandlung mit Vocabria beginnen**, werden Sie und ihr Arzt entscheiden, ob die Behandlung entweder mit Cabotegravir-Tabletten oder direkt mit einer Vocabria-Injektion beginnen soll: Wenn Sie entscheiden, die Behandlung mit Tabletten zu beginnen, wird Ihr Arzt Sie anweisen:
  - eine 30 mg Vocabria-Tablette und eine 25 mg Rilpivirin-Tablette einmal täglich für ungefähr **einen Monat** einzunehmen,
  - danach **monatliche oder zweimonatliche Injektionen** zu erhalten.

Dieser erste Monat mit Vocabria- und Rilpivirin-Tabletten wird **orale Einleitungsphase** genannt. In dieser Phase kann Ihr Arzt überprüfen, ob diese Arzneimittel für Sie geeignet sind.

Injektionsschema für die monatliche Dosierung

Welches Arzneimittel	Wann	
	Erste Injektion	Ab der zweiten Injektion jeden Monat
Vocabria	600 mg-Injektion	400 mg-Injektion jeden Monat
Rilpivirin	900 mg-Injektion	600 mg-Injektion jeden Monat

Injektionsschema für die zweimonatliche Dosierung

Welches Arzneimittel	Wann	
	Erste und zweite Injektion im Abstand von einem Monat	Ab der dritten Injektion alle zwei Monate
Vocabria	600 mg-Injektion	600 mg-Injektion alle 2 Monate
Rilpivirin	900 mg-Injektion	900 mg-Injektion alle 2 Monate

### **Wenn Sie eine Vocabria-Injektion versäumen:**

→ **Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt**, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Es ist wichtig, dass Sie zu Ihren geplanten Terminen erscheinen, um Ihre Vocabria-Injektion zu erhalten, damit Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle gehalten wird und damit sich Ihr Gesundheitszustand nicht verschlechtert. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen Abbruch der Behandlung in Erwägung ziehen.

**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie denken, dass Sie die vereinbarten Termine für Ihre Vocabria-Injektion nicht wahrnehmen können. Ihr Arzt kann Ihnen möglicherweise empfehlen, stattdessen Vocabria-Tabletten oder eine andere HIV-Therapie einzunehmen, bis zu dem Zeitpunkt, wenn Sie wieder eine Vocabria-Injektion erhalten.

### **Wenn Ihnen eine zu große Menge der Vocabria-Injektion gegeben wird**

Es ist unwahrscheinlich, dass bei Ihnen eine zu hohe Dosis angewendet wird, da Ihnen das Arzneimittel von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal injiziert wird. Wenn Sie dennoch Bedenken haben, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

### **Brechen Sie die Vocabria-Injektionen nicht ohne Empfehlung Ihres Arztes ab.**

Lassen Sie sich die Vocabria-Injektionen solange geben, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Anwendung nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an. Wenn Sie die Behandlung beenden, müssen Sie nach Absprache mit Ihrem Arzt innerhalb eines Monats nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie monatliche Injektionen erhalten, und innerhalb von zwei Monaten nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie zweimonatliche Injektionen erhalten, eine andere HIV-Behandlung beginnen, um das Risiko einer viralen Resistenzentwicklung zu vermindern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Beenden Sie die Anwendung von Vocabria und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf**, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasen in der Mitte, Hautabschälung und Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, an den Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) vorausgehen. Diese schwerwiegenden Hautreaktionen sind sehr selten (können **bis zu 1 von 10.000** Behandelten betreffen).

### **Allergische Reaktionen**

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, bekannt als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktionen*).

Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautreaktion (*Hautausschlag, Nesselsucht*)
- erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen

- Muskel- oder Gelenkschmerzen

→ **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf.** Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Ihre Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Sie auch dazu anweisen, Vaccinia abzusetzen.

### Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Kopfschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle. In klinischen Studien waren diese allgemein leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden mit der Zeit weniger häufig. Zu den Symptomen können gehören:
  - Sehr häufig: Schmerzen (in seltenen Fällen auch mit vorübergehenden Schwierigkeiten beim Gehen) und Unwohlsein, eine Verhärtung oder ein Knoten
  - Häufig: Rötung, Jucken, Schwellung, Wärme, blaue Flecken (die Verfärbung oder eine Ansammlung von Blut unter der Haut umfassen können)
  - Gelegentlich: taubes Gefühl, geringe Blutung, ein Abszess (Eiteransammlung) oder Phlegmone (Wärme, Schwellung oder Rötung)
- erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*), die innerhalb einer Woche nach den Injektionen auftreten kann.

### Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Depression
- Angst
- abnorme Träume
- Schlafschwierigkeiten (*Schlaflosigkeit*)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwäche (*Asthenie*)
- allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*)
- Gewichtszunahme

### Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen:

- Suizidversuch und Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Depression oder psychische Erkrankungen hatten)
- allergische Reaktion (*Überempfindlichkeitsreaktion*)
- Nesselsucht (*Urtikaria*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Schläfrigkeit (*Somnolenz*)
- Schwindelgefühl während oder nach einer Injektion; dies kann zu Ohnmacht führen
- Leberschaden (zu den Anzeichen gehören Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen, Appetitlosigkeit, Jucken, Druckschmerz im Magenbereich, Stuhl mit heller Färbung oder ungewöhnlich dunkler Urin)
- Veränderungen der Leber-Blutwerte (Erhöhung der *Transaminasen* oder des *Bilirubins*).

### **Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Bluttest auftreten können**

- Anstieg der Lipasen (Substanz, die von der Bauchspeicheldrüse produziert wird)

### **Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?**

Bei Menschen, die eine Vocabria- und Rilpivirin-Therapie gegen HIV erhalten, können weitere Nebenwirkungen auftreten.

### **Pankreatitis**

Wenn Sie starke Schmerzen im Bauchraum (*Abdomen*) bekommen, kann dies durch eine Entzündung Ihrer Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*) verursacht werden.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, besonders dann, wenn sich der Schmerz ausbreitet und sich verschlimmert.

### **Symptome einer Infektion und Entzündung**

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und entwickeln daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen (*opportunistische Infektionen*). Nach Behandlungsbeginn wird das Immunsystem stärker und kann die Infektionen bekämpfen.

Dadurch kann es zu Symptomen einer Infektion und Entzündung kommen, verursacht durch:

- alte, verborgene Infektionen, die wieder aufflackern, wenn der Körper sie bekämpft
- einen Angriff des Immunsystems auf gesundes Körpergewebe (*Autoimmunerkrankungen*)

Die Symptome von Autoimmunerkrankungen können auch erst Monate nach Beginn der Anwendung von Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion auftreten.

Zu den Symptomen können folgende zählen:

- **Muskelschwäche** und/oder **Muskelschmerzen**
- **Gelenkschmerzen** oder **-schwellungen**
- **Schwäche**, die in den Händen oder Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf ausbreitet
- **Herzklopfen** oder **Zittern**
- **Hyperaktivität** (übermäßige Ruhelosigkeit und Bewegung)

### **Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten:**

→ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen Infektionen ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Vocabria aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Vocabria enthält**

Der Wirkstoff ist Cabotegravir.

Jede 2 ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Cabotegravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mannitol (E 421)

Polysorbat 20 (E 432)

Macrogol (E 1521)

Wasser für Injektionszwecke

### **Wie Vocabria aussieht und Inhalt der Packung**

Die Cabotegravir Depot-Injektionssuspension steht in einer braunen Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen zur Verfügung. Die Packung enthält außerdem 1 Spritze, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Niederlande

### **Hersteller**

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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

### **Malta**

ViiV Healthcare BV

Tlf.: +45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

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

**France**

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

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  
vii.vi.pt@viihealthcare.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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

## **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

**Hinweise zur Handhabung der Vocabria 2 ml-Injektion:**

**Überblick**

Eine vollständige Dosis besteht aus zwei Injektionen: **VOCABRIA und Rilpivirin**.  
2 ml Cabotegravir und 2 ml Rilpivirin.

Cabotegravir und Rilpivirin sind Suspensionen, die nicht weiter verdünnt oder rekonstituiert werden müssen. Die Vorbereitungsschritte sind für beide Arzneimittel gleich. Befolgen Sie diese Hinweise bei der Vorbereitung der Injektionssuspension sorgfältig, um ein Austreten der Flüssigkeit zu vermeiden.

Cabotegravir und Rilpivirin sind ausschließlich als intramuskuläre Injektion anzuwenden. Beide Injektionen müssen gluteal angewendet werden.

**Hinweis:** Die ventrogluteale Injektion wird empfohlen. **Die Reihenfolge der Anwendung ist nicht vorgegeben.**

**Informationen für die Aufbewahrung**

- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**Nicht** einfrieren.

**Ihre Packung enthält**

- 1 Cabotegravir-Durchstechflasche
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Spritze
- 1 Injektionsnadel (0,65 mm, 38 mm, 23G)

Berücksichtigen Sie den Körperbau des Patienten und wählen Sie entsprechend Ihres medizinischen Urteilsvermögens die geeignete Länge der Injektionsnadel aus.

**Cabotegravir-Durchstechflasche**

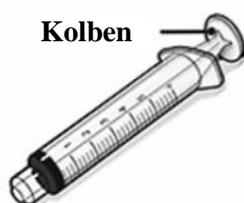


**Deckel der Durchstechflasche**  
(Gummistopfen unter dem Deckel)

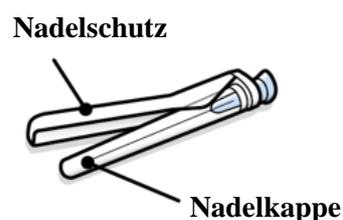
**Adapter für die Durchstechflasche**



**Spritze**



**Injektionsnadel**



## Sie benötigen außerdem

- unsterile Einmalhandschuhe
- 2 Alkoholtupfer
- 2 Mullkompressen
- einen geeigneten Kanülenabwurfbehälter

Stellen Sie sicher, dass die Packung mit Rilpivirin vor dem Beginn der Injektion bereit steht.

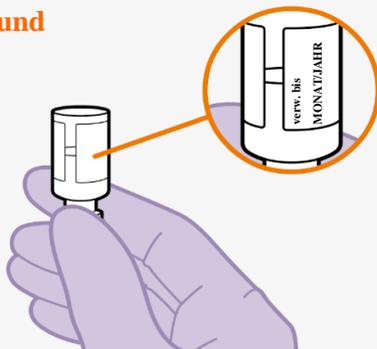
### + 1 Rilpivirin 2 ml-Packung



## Vorbereitung

### 1. Durchstechflasche prüfen

**Verfalldatum und  
Arzneimittel  
prüfen**



- Prüfen Sie, dass das Verfalldatum nicht überschritten ist.
- Prüfen Sie sofort visuell den Inhalt der Durchstechflasche. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn Fremdkörper zu sehen sind.

**Hinweis:** Das Glas der Cabotegravir-Durchstechflasche ist braun.

**Nicht** verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

### 2. 15 Minuten warten



**15 Minuten  
warten**



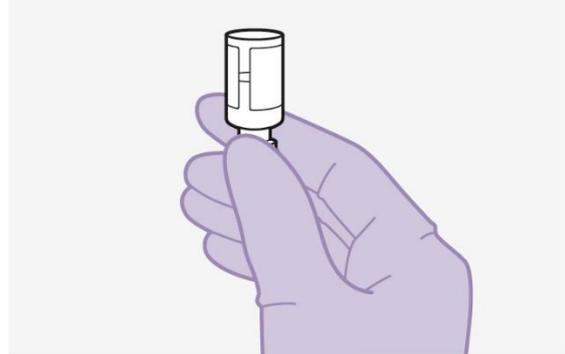
- Wenn die Packung im Kühlschrank aufbewahrt wurde, holen Sie die Packung heraus und lassen Sie sie mindestens 15 Minuten stehen, bevor die Injektion angewendet wird, damit das Arzneimittel Raumtemperatur erreicht.

### 3. Kräftig schütteln



- Halten Sie die Durchstechflasche fest und schütteln Sie diese wie abgebildet 10 Sekunden kräftig.

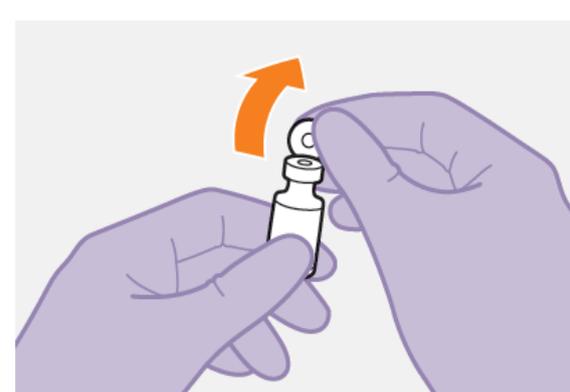
### 4. Suspension prüfen



- Drehen Sie die Durchstechflasche um und prüfen Sie die Resuspension. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, schütteln Sie die Durchstechflasche erneut.
- Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal.

**Hinweis:** Welche Durchstechflasche zuerst vorbereitet werden soll (Vocabria oder Rilpivirin) ist nicht vorgegeben.

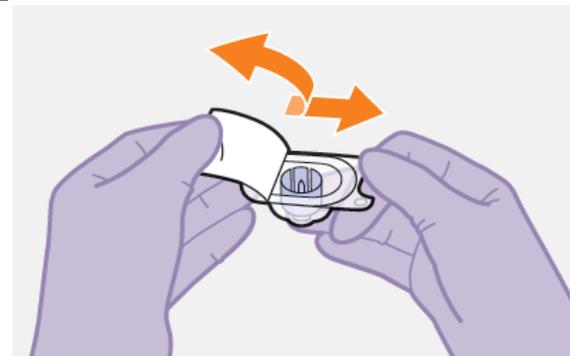
### 5. Deckel der Durchstechflasche entfernen



- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche.
- Wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab.

Der Gummistopfen darf mit **nichts** in Kontakt kommen, nachdem Sie ihn abgewischt haben.

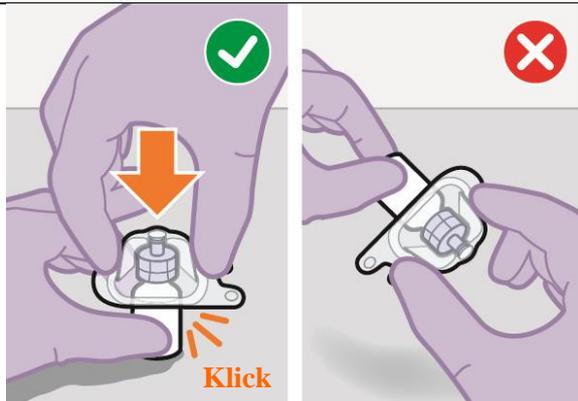
### 6. Adapter der Durchstechflasche öffnen



- Ziehen Sie das Abdeckpapier von der Verpackung des Durchstechflaschenadapters ab.

**Hinweis:** Entfernen Sie den Adapter für den nächsten Schritt **nicht** aus der Verpackung. Der Adapter **wird nicht** aus der Verpackung fallen, wenn diese umgedreht wird.

### 7. Adapter auf die Durchstechflasche aufsetzen



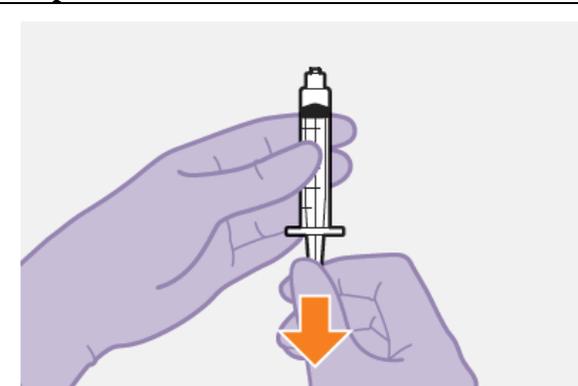
- Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Oberfläche.
- Drücken Sie den Adapter wie abgebildet gerade nach unten auf die Durchstechflasche.
- Der Durchstechflaschenadapter sollte fest einrasten.

### 8. Verpackung abheben



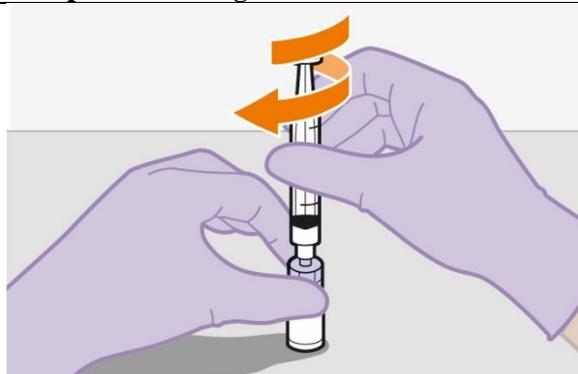
- Heben Sie die Verpackung des Durchstechflaschenadapters wie abgebildet ab.

### 9. Spritze vorbereiten



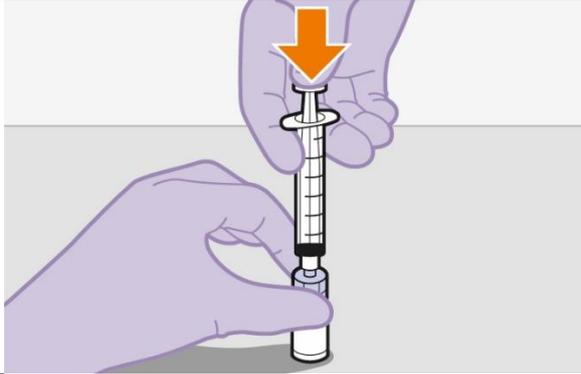
- Nehmen Sie die Spritze aus ihrer Verpackung.
- Ziehen Sie 1 ml Luft in die Spritze. Dies erleichtert das spätere Aufziehen der Flüssigkeit.

### 10. Spritze anbringen



- Halten Sie die Durchstechflasche und den Adapter wie abgebildet fest.
- Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschenadapter.

### 11. Spritzenkolben drücken



- Drücken Sie den Spritzenkolben vollständig nach unten, um die Luft in die Durchstechflasche zu pressen.

### 12. Dosis langsam aufziehen



- Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche um und ziehen Sie langsam soviel Flüssigkeit wie möglich in die Spritze auf. Möglicherweise ist dies mehr Flüssigkeit als der Dosis entspricht.

**Hinweis:** Halten Sie die Spritze senkrecht, um einen Austritt der Flüssigkeit zu vermeiden.

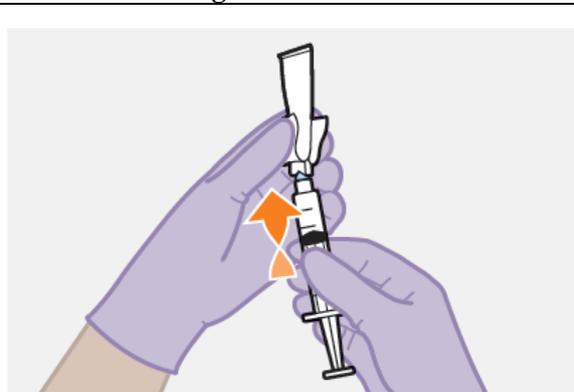
### 13. Spritze abschrauben



- Halten Sie den Spritzenkolben wie gezeigt fest, um einem Austritt der Flüssigkeit vorzubeugen. Es ist normal, einen gewissen Gegendruck zu spüren.
- Schrauben Sie die Spritze vom Adapter ab und halten Sie dabei den Adapter der Durchstechflasche wie abgebildet.

**Hinweis:** Prüfen Sie, ob die Cabotegravir-Suspension homogen aussieht und weiß bis hellrosafarben ist.

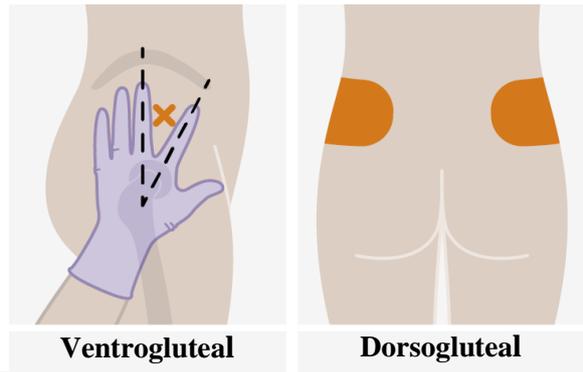
### 14. Nadel befestigen



- Öffnen Sie die Nadelverpackung teilweise, damit die Nadelbasis sichtbar wird.
- Halten Sie die Spritze senkrecht und drehen Sie die Spritze fest auf die Nadel.
- Entfernen Sie die Nadelverpackung von der Nadel.

## Injektion

### 15. Injektionsstelle vorbereiten

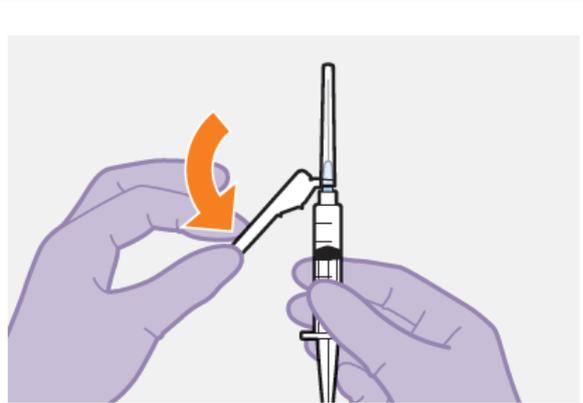


Die Injektionen müssen gluteal angewendet werden.  
Wählen Sie eine der folgenden Stellen für die Injektion:

- Ventrogluteal (empfohlen)
- Dorsogluteal (oberer äußerer Quadrant)

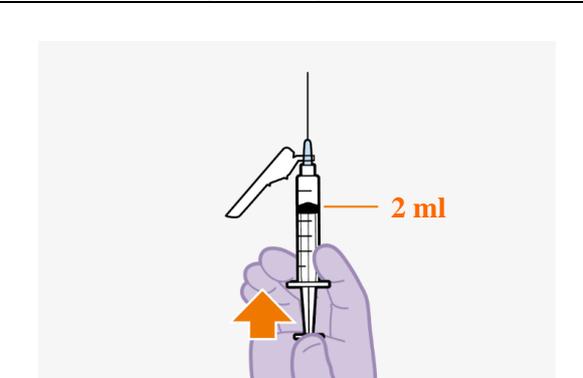
**Hinweis:** Nur zur intramuskulären Anwendung in den Glutealmuskel.  
**Nicht** intravenös injizieren.

### 16. Schutzkappe entfernen



- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg.
- Ziehen Sie die Injektionsnadelkappe ab.

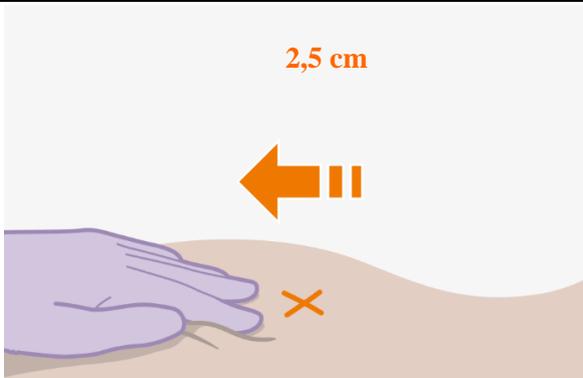
### 17. Überschüssige Flüssigkeit entfernen



- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben. Drücken Sie den Spritzenkolben bis zur Dosis von 2 ml, um zusätzliche Flüssigkeit und Luftbläschen zu entfernen.

**Hinweis:** Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut trocknen, bevor Sie fortfahren.

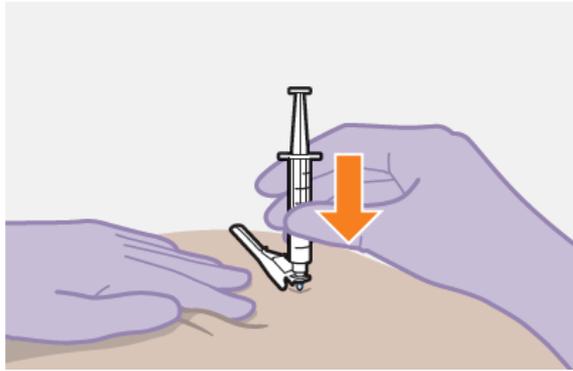
### 18. Haut dehnen



Benutzen Sie die Z-Track-Injektionstechnik, um das Austreten des Arzneimittels aus der Injektionsstelle zu minimieren.

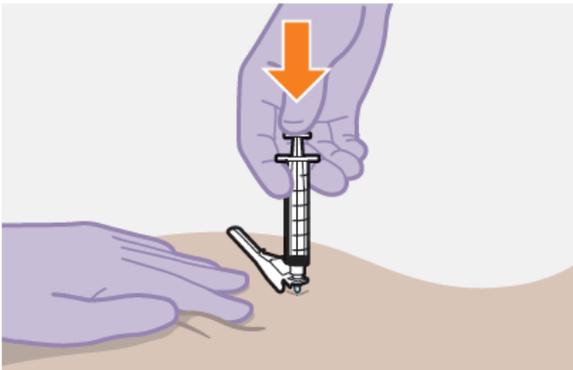
- Ziehen Sie die Haut an der Injektionsstelle um etwa 2,5 cm zur Seite.
- Halten Sie die Haut während der Injektion in dieser Position.

### 19. Nadel einführen



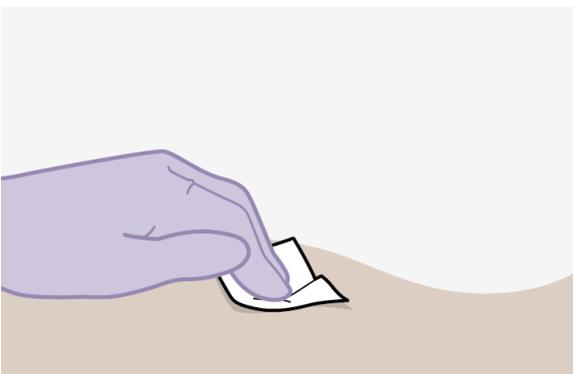
- Führen Sie die Nadel vollständig oder tief genug ein, um den Muskel zu erreichen.

### 20. Dosis injizieren



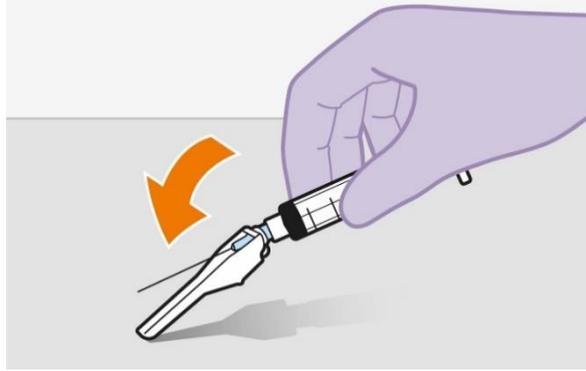
- Halten Sie immer noch die Haut gespannt und drücken Sie den Spritzenkolben langsam vollständig nach unten.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze leer ist.
- Ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie dann die gedehnte Haut sofort los.

### 21. Injektionsstelle prüfen



- Drücken Sie eine Mullkomresse auf die Injektionsstelle.
- Im Falle einer Blutung kann ein kleines Pflaster verwendet werden.
- ▮ Massieren Sie den Bereich **nicht**.

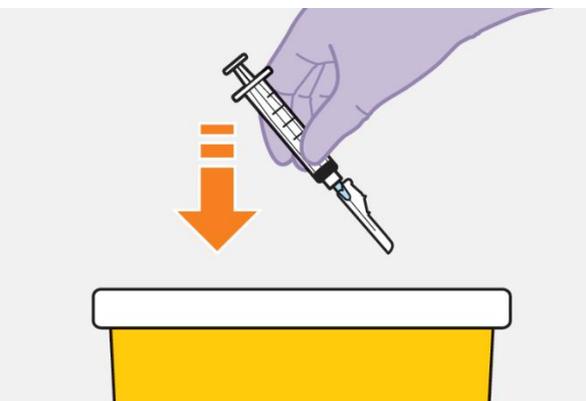
## 22. Nadel sichern



- Legen Sie den Nadelschutz über die Nadel.
- Üben Sie mit Hilfe einer harten Fläche leichten Druck aus, damit der Nadelschutz einrastet.
- Beim Schließen des Nadelschutzes ist ein Klicken zu hören.

Nach der Injektion

## 23. Sichere Entsorgung



- Entsorgen Sie die gebrauchten Nadeln, Spritzen, Durchstechflaschen und Durchstechflaschenadapter gemäß den örtlichen Gesundheits- und Sicherheitsverordnungen.

Für das zweite Arzneimittel wiederholen



Alle Schritte für  
das 2. Arzneimittel  
wiederholen

Wenn Sie noch nicht beide Arzneimittel injiziert haben, befolgen Sie die Vorbereitungs- und Injektionsschritte für Rilpivirin, für das es eigene spezifische Hinweise zur Handhabung gibt.

## **Fragen und Antworten**

### **1. Wie lange kann das Arzneimittel in der Spritze verbleiben?**

Sobald die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte die Injektion aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 2 Stunden bei 25 °C gezeigt.

### **2. Warum muss ich Luft in die Durchstechflasche injizieren?**

Durch das Injizieren von 1 ml Luft in die Durchstechflasche wird es einfacher, die Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ohne die Luft kann etwas Flüssigkeit wieder unbeabsichtigt in die Durchstechflasche zurückfließen, sodass eine geringere Menge als vorgesehen in der Spritze verbleibt.

### **3. Ist es wichtig, in welcher Reihenfolge die Arzneimittel angewendet werden?**

Nein, die Reihenfolge ist nicht wichtig.

### **4. Wenn die Packung im Kühlschrank aufbewahrt wurde, ist es unbedenklich, die Durchstechflasche schneller auf Raumtemperatur zu erwärmen?**

Die Durchstechflasche sollte die Raumtemperatur idealerweise auf natürlichem Weg erreichen. Sie können die Aufwärmzeit jedoch verkürzen, indem Sie die Flasche mit Ihren Händen erwärmen. Stellen Sie aber sicher, dass die Durchstechflasche die Temperatur von 30 °C nicht überschreitet.

Verwenden Sie keine andere Methode zum Erwärmen.

### **5. Warum wird die ventrogluteale Injektion empfohlen?**

Die ventrogluteale Injektion, d. h. in den Musculus gluteus medius, wird empfohlen, weil sich keine großen Nerven oder Blutgefäße an dieser Stelle befinden. Die dorsogluteale Anwendung, d. h. in den Musculus gluteus maximus, ist akzeptabel, wenn das medizinische Fachpersonal diese Stelle bevorzugt. Die Injektion sollte an keiner anderen Stelle angewendet werden.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension Cabotegravir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vocabria und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Vocabria bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie werden Vocabria-Injektionen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vocabria aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Vocabria und wofür wird es angewendet?

Die Vocabria-Injektion enthält den Wirkstoff Cabotegravir. Cabotegravir gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als *Integrase-Inhibitoren (INIs)* bezeichnet werden.

Die Vocabria-Injektion wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), deren HIV-1-Infektion unter Kontrolle ist, in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel namens Rilpivirin angewendet.

Die Vocabria-Injektionen können die HIV-Infektion nicht heilen; sie halten die Menge der Viren in Ihrem Körper auf einem niedrigen Niveau. Dies trägt dazu bei, die Anzahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen in Ihrem Blut aufrecht zu erhalten. CD4<sup>+</sup>-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die wichtig sind, um Ihrem Körper bei der Abwehr von Infektionen zu helfen.

**Die Vocabria-Injektion wird immer** in Kombination mit einer Injektion des antiretroviralen Arzneimittels namens *Rilpivirin-Injektion* angewendet. Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie in der Rilpivirin-Packungsbeilage.

#### 2. Was sollten Sie beachten, bevor Vocabria bei Ihnen angewendet wird?

**Sie sollten keine Vocabria-Injektion erhalten,**

- wenn Sie in der Vergangenheit bereits einmal einen schweren Hautausschlag, Hautabschälung, Blasenbildung und/oder Geschwüre im Mund entwickelt haben.

- wenn Sie **allergisch** (*überempfindlich*) gegen Cabotegravir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, da sie die Wirkung von Vocabria beeinträchtigen können:
  - **Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung gegen Krampfanfälle)
  - **Rifampicin** oder **Rifapentin** (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose)

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie glauben, dass einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

### Schwere Hautreaktion:

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurden sehr selten im Zusammenhang mit Vocabria berichtet. Beenden Sie die Anwendung von Vocabria und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie eines der Symptome bemerken, die mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen in Zusammenhang stehen.

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

### Allergische Reaktion

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, die als *Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion)* bekannt ist. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Vocabria erhalten.

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

### Leberprobleme, einschließlich einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben oder hatten, einschließlich einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion. Ihr Arzt kann beurteilen, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist, bevor er oder sie entscheidet, ob Sie Vocabria erhalten können.

### Achten Sie auf wichtige Symptome

Bei einigen Personen, die Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten.

Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Vocabria erhalten. Zu diesen gehören:

- Symptome von Infektionen
- Symptome eines Leberschadens

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion oder eines Leberschadens auftreten:

→ **Informieren Sie umgehend Ihren Arzt**. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

### **Regelmäßige Termine sind wichtig**

Es ist wichtig, dass Sie **zu Ihren geplanten Terminen erscheinen**, um Ihre Vocabria-Injektion zu erhalten, damit Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle gehalten wird und sich Ihr Gesundheitszustand nicht verschlechtert. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen Abbruch der Behandlung in Erwägung ziehen. Wenn Sie Ihre Vocabria-Injektion verspätet oder gar nicht mehr erhalten, müssen Sie andere Arzneimittel einnehmen, um die Behandlung Ihrer HIV-Infektion fortzuführen und das Risiko einer viralen Resistenzentwicklung zu vermindern.

**Die Vocabria-Injektion ist ein langwirksames Depot-Arzneimittel.** Wenn Sie die Behandlung beenden, können geringe Konzentrationen von Cabotegravir (der Wirkstoff von Vocabria) 12 Monate oder länger nach Ihrer letzten Injektion in Ihrem Körper bleiben. Diese geringen Konzentrationen von Cabotegravir können keine ausreichende Wirkung gegen das Virus gewährleisten. Das Virus kann so auch resistent werden. Sie müssen innerhalb eines Monats nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie monatliche Injektionen erhalten, und innerhalb von zwei Monaten nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie zweimonatliche Injektionen erhalten, eine andere HIV-Behandlung beginnen.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern unter 12 Jahren oder bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 35 kg nicht angewendet werden, da es an diesen Patienten noch nicht untersucht wurde.

### **Anwendung der Vocabria-Injektion mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich anderer nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

**Vocabria darf nicht gleichzeitig** mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet werden (siehe vorangestellter Abschnitt „Sie sollten keine Vocabria-Injektion erhalten“ in Abschnitt 2).

**Manche Arzneimittel können die Wirkung von Vocabria beeinträchtigen** oder sie können die Wahrscheinlichkeit von **Nebenwirkungen** erhöhen. Vocabria kann auch die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinträchtigen.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie folgendes Arzneimittel anwenden:

- **Rifabutin** (zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose).
- **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, dass Sie zusätzliche Kontrolluntersuchungen benötigen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

- **Fragen Sie Ihren Arzt um Rat**, bevor Sie eine Vocabria-Injektion erhalten.

#### **Schwangerschaft**

- **Vocabria wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.** Falls erforderlich, wird Ihr Arzt den Nutzen für Sie und das Risiko für das ungeborene Kind abwägen, wenn Sie während der Schwangerschaft Vocabria-Injektionen erhalten.  
Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, **sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt.**
- Wenn Sie schwanger geworden sind, brechen Sie Ihre Termine zum Erhalt der Vocabria-Injektionen nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

#### **Stillzeit**

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

**Es ist nicht bekannt**, ob die Inhaltsstoffe der Vocabria-Injektion in die Muttermilch übergehen können. Es ist jedoch möglich, dass Cabotegravir noch 12 Monate nach der letzten Vocabria-Injektion in die Muttermilch übergehen kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen**.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**Vocabria kann Schwindelgefühle verursachen** und andere Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Aufmerksamkeit beeinträchtigen.

→ **Nehmen Sie nur dann am Straßenverkehr teil und bedienen Sie Maschinen**, wenn Sie sich sicher sind, dass das Arzneimittel Sie nicht beeinträchtigt.

### **3. Wie werden Vocabria-Injektionen angewendet?**

Sie erhalten Vocabria **als Injektion** entweder einmal monatlich oder einmal alle 2 Monate zusammen mit einer anderen Injektion eines Arzneimittels namens Rilpivirin. Ihr Arzt bespricht gemeinsam mit Ihnen das Therapieschema.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gibt Ihnen Vocabria als Injektion in einen Gesäßmuskel (*intramuskuläre oder i.m. Injektion*).

**Wenn Sie erstmalig Ihre Behandlung mit Vocabria beginnen**, werden Sie und Ihr Arzt entscheiden, ob die Behandlung entweder mit Vocabria-Tabletten oder direkt mit einer Vocabria-Injektion beginnen soll:

Wenn Sie entscheiden, die Behandlung mit Tabletten zu beginnen, wird Ihr Arzt Sie anweisen:

- eine 30 mg Vocabria-Tablette und eine 25 mg Rilpivirin-Tablette einmal täglich für ungefähr **einen Monat** einzunehmen,
- danach **monatliche oder zweimonatliche Injektionen** zu erhalten.

Dieser erste Monat mit Vocabria- und Rilpivirin-Tabletten wird **orale Einleitungsphase** genannt. In dieser Phase kann Ihr Arzt überprüfen, ob diese Arzneimittel für Sie geeignet sind.

Injektionsschema für die monatliche Dosierung

<b>Welches Arzneimittel</b>	<b>Wann</b>	
	<b>Erste Injektion</b>	<b>Ab der zweiten Injektion jeden Monat</b>
Vocabria	600 mg-Injektion	400 mg-Injektion jeden Monat
Rilpivirin	900 mg-Injektion	600 mg-Injektion jeden Monat

Injektionsschema für die zweimonatliche Dosierung

<b>Welches Arzneimittel</b>	<b>Wann</b>	
	<b>Erste und zweite Injektion im Abstand von einem Monat</b>	<b>Ab der dritten Injektion alle zwei Monate</b>

Vocabria	600 mg-Injektion	600 mg-Injektion alle 2 Monate
Rilpivirin	900 mg-Injektion	900 mg-Injektion alle 2 Monate

#### Wenn Sie eine Vocabria-Injektion versäumen:

→ **Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt**, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Es ist wichtig, dass Sie zu Ihren geplanten Terminen erscheinen, um Ihre Vocabria-Injektion zu erhalten, damit Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle gehalten wird und damit sich Ihr Gesundheitszustand nicht verschlechtert. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen Abbruch der Behandlung in Erwägung ziehen.

**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie denken, dass Sie die vereinbarten Termine für Ihre Vocabria-Injektion nicht wahrnehmen können. Ihr Arzt kann Ihnen möglicherweise empfehlen, stattdessen Vocabria-Tabletten oder eine andere HIV-Therapie einzunehmen, bis zu dem Zeitpunkt, wenn Sie wieder eine Vocabria-Injektion erhalten.

#### Wenn Ihnen eine zu große Menge der Vocabria-Injektion gegeben wird

Es ist unwahrscheinlich, dass bei Ihnen eine zu hohe Dosis angewendet wird, da Ihnen das Arzneimittel von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal injiziert wird. Wenn Sie dennoch Bedenken haben, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### Brechen Sie die Vocabria-Injektionen nicht ohne Empfehlung Ihres Arztes ab.

Lassen Sie sich die Vocabria-Injektionen solange geben, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Anwendung nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an. Wenn Sie die Behandlung beenden, müssen Sie nach Absprache mit Ihrem Arzt innerhalb eines Monats nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie monatliche Injektionen erhalten, und innerhalb von zwei Monaten nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie zweimonatliche Injektionen erhalten, eine andere HIV-Behandlung beginnen, um das Risiko einer viralen Resistenzentwicklung zu vermindern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Beenden Sie die Anwendung von Vocabria und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf**, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasen in der Mitte, Hautabschälung und Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, an den Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) vorausgehen. Diese schwerwiegenden Hautreaktionen sind sehr selten (können **bis zu 1 von 10.000** Behandelten betreffen).

#### Allergische Reaktionen

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, bekannt als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktionen*).

Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautreaktion (*Hautausschlag, Nesselsucht*)
- erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen

→ **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf.** Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Ihre Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Sie auch dazu anweisen, Vaccinia abzusetzen.

### Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Kopfschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle. In klinischen Studien waren diese allgemein leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden mit der Zeit weniger häufig. Zu den Symptomen können gehören:
  - Sehr häufig: Schmerzen (in seltenen Fällen auch mit vorübergehenden Schwierigkeiten beim Gehen) und Unwohlsein, eine Verhärtung oder ein Knoten
  - Häufig: Rötung, Jucken, Schwellung, Wärme, blaue Flecken (die Verfärbung oder eine Ansammlung von Blut unter der Haut umfassen können)
  - Gelegentlich: taubes Gefühl, geringe Blutung, ein Abszess (Eiteransammlung) oder Phlegmone (Wärme, Schwellung oder Rötung)
- erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*), die innerhalb einer Woche nach den Injektionen auftreten kann.

### Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Depression
- Angst
- abnorme Träume
- Schlafschwierigkeiten (*Schlaflosigkeit*)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwäche (*Asthenie*)
- allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*)
- Gewichtszunahme

### Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen:

- Suizidversuch und Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Depression oder psychische Erkrankungen hatten)
- allergische Reaktion (*Überempfindlichkeitsreaktion*)
- Nesselsucht (*Urtikaria*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Schläfrigkeit (*Somnolenz*)
- Schwindelgefühl während oder nach einer Injektion; dies kann zu Ohnmacht führen

- Leberschaden (zu den Anzeichen gehören Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen, Appetitlosigkeit, Jucken, Druckschmerz im Magenbereich, Stuhl mit heller Färbung oder ungewöhnlich dunkler Urin)
- Veränderungen der Leber-Blutwerte (Erhöhung der *Transaminasen* oder des *Bilirubins*)

#### **Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Bluttest auftreten können**

- Anstieg der Lipasen (Substanz, die von der Bauchspeicheldrüse produziert wird)

#### **Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?**

Bei Menschen, die eine Vocabria- und Rilpivirin-Therapie gegen HIV erhalten, können weitere Nebenwirkungen auftreten.

#### **Pankreatitis**

Wenn Sie starke Schmerzen im Bauchraum (*Abdomen*) bekommen, kann dies durch eine Entzündung Ihrer Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*) verursacht werden.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, besonders dann, wenn sich der Schmerz ausbreitet und sich verschlimmert.

#### **Symptome einer Infektion und Entzündung**

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und entwickeln daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen (*opportunistische Infektionen*). Nach Behandlungsbeginn wird das Immunsystem stärker und kann die Infektionen bekämpfen.

Dadurch kann es zu Symptomen einer Infektion und Entzündung kommen, verursacht durch:

- alte, verborgene Infektionen, die wieder aufflackern, wenn der Körper sie bekämpft
- einen Angriff des Immunsystems auf gesundes Körpergewebe (*Autoimmunerkrankungen*)

Die Symptome von Autoimmunerkrankungen können auch erst Monate nach Beginn der Anwendung von Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion auftreten.

Zu den Symptomen können folgende zählen:

- **Muskelschwäche** und/oder **Muskelschmerzen**
- **Gelenkschmerzen** oder **-schwellungen**
- **Schwäche**, die in den Händen oder Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf ausbreitet
- **Herzklopfen** oder **Zittern**
- **Hyperaktivität** (übermäßige Ruhelosigkeit und Bewegung)

#### **Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten:**

→ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen Infektionen ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Vocabria aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Vocabria enthält

Der Wirkstoff ist Cabotegravir.

Jede 3 ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mannitol (E 421)

Polysorbat 20 (E 432)

Macrogol (E 1521)

Wasser für Injektionszwecke

### Wie Vocabria aussieht und Inhalt der Packung

Die Cabotegravir Depot-Injektionssuspension steht in einer braunen Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen zur Verfügung. Die Packung enthält außerdem 1 Spritze, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel.

### Pharmazeutischer Unternehmer

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijkstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Niederlande

### Hersteller

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### 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

**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  
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****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**

VIIIVHIV 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

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

**Hinweise zur Handhabung der Vocabria 3 ml-Injektion:**

**Überblick**

Eine vollständige Dosis besteht aus zwei Injektionen: **VOCABRIA und Rilpivirin**.  
3 ml Cabotegravir und 3 ml Rilpivirin.

Cabotegravir und Rilpivirin sind Suspensionen, die nicht weiter verdünnt oder rekonstituiert werden müssen. Die Vorbereitungsschritte sind für beide Arzneimittel gleich. Befolgen Sie diese Hinweise bei der Vorbereitung der Injektionssuspension sorgfältig, um ein Austreten der Flüssigkeit zu vermeiden.

Cabotegravir und Rilpivirin sind ausschließlich als intramuskuläre Injektion anzuwenden. Beide Injektionen müssen gluteal angewendet werden.

**Hinweis:** Die ventrogluteale Injektion wird empfohlen. **Die Reihenfolge der Anwendung ist nicht vorgegeben.**

**Informationen für die Aufbewahrung**

• Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**Nicht** einfrieren.

**Ihre Packung enthält**

- 1 Cabotegravir-Durchstechflasche
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Spritze
- 1 Injektionsnadel (0,65 mm, 38 mm, 23G)

Berücksichtigen Sie den Körperbau des Patienten und wählen Sie entsprechend Ihres medizinischen Urteilsvermögens die geeignete Länge der Injektionsnadel aus.

**Cabotegravir-Durchstechflasche**

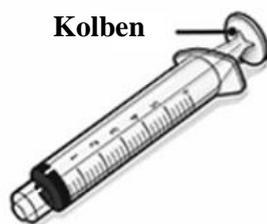


**Deckel der Durchstechflasche**  
(Gummistopfen unter dem Deckel)

**Adapter für die Durchstechflasche**

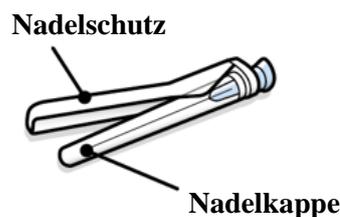


**Spritze**



**Kolben**

**Injektionsnadel**



**Nadelschutz**

**Nadelkappe**

## Sie benötigen außerdem

- unsterile Einmalhandschuhe
- 2 Alkoholtupfer
- 2 Mullkompressen
- einen geeigneten Kanülenabwurfbehälter

Stellen Sie sicher, dass die Packung mit Rilpivirin vor dem Beginn der Injektion bereit steht.

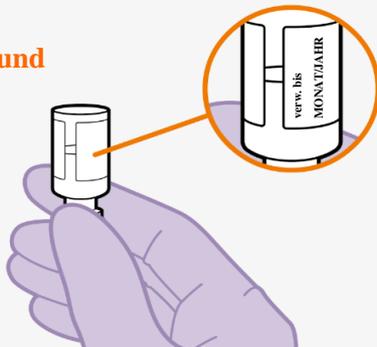
+ 1 Rilpivirin 3 ml-Packung



## Vorbereitung

### 1. Durchstechflasche prüfen

Verfalldatum und  
Arzneimittel  
prüfen



- Prüfen Sie, dass das Verfalldatum nicht überschritten ist.
- Prüfen Sie sofort visuell den Inhalt der Durchstechflasche. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn Fremdkörper zu sehen sind.

**Hinweis:** Das Glas der Cabotegravir-Durchstechflasche ist braun.

**Nicht** verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

### 2. 15 Minuten warten



15 Minuten  
warten



- Wenn die Packung im Kühlschrank aufbewahrt wurde, holen Sie die Packung heraus und lassen Sie sie mindestens 15 Minuten stehen, bevor die Injektion angewendet wird, damit das Arzneimittel Raumtemperatur erreicht.

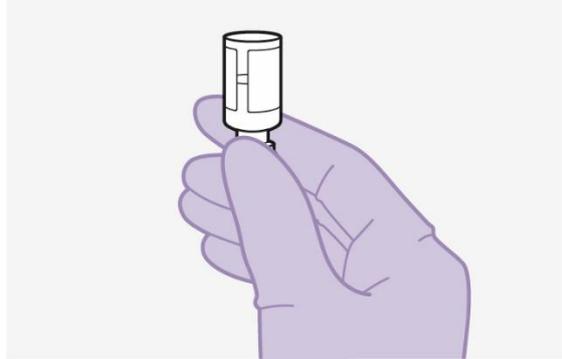
### 3. Kräftig schütteln

10  
Sek.



- Halten Sie die Durchstechflasche fest und schütteln Sie diese wie abgebildet 10 Sekunden kräftig.

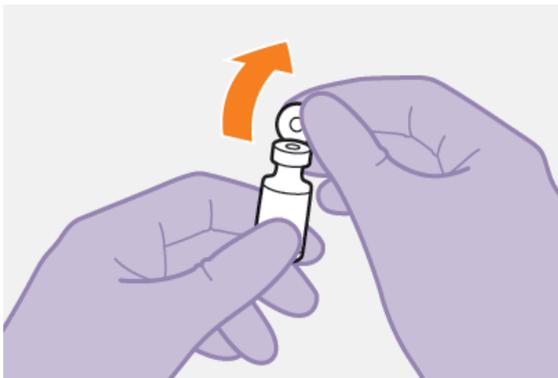
### 4. Suspension prüfen



- Drehen Sie die Durchstechflasche um und prüfen Sie die Resuspension. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, schütteln Sie die Durchstechflasche erneut.
- Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal.

**Hinweis:** Welche Durchstechflasche zuerst vorbereitet werden soll (Vocabria oder Rilpivirin) ist nicht vorgegeben.

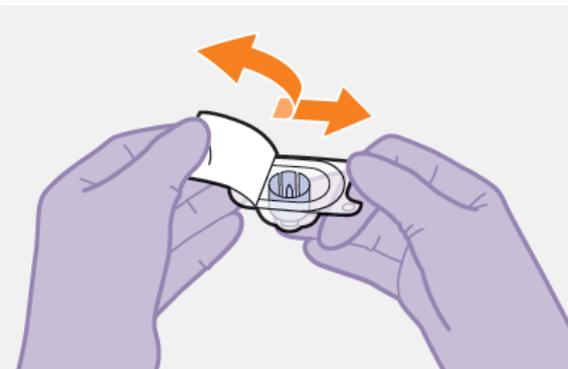
### 5. Deckel der Durchstechflasche entfernen



- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche.
- Wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab.

Der Gummistopfen darf mit **nichts** in Kontakt kommen, nachdem Sie ihn abgewischt haben.

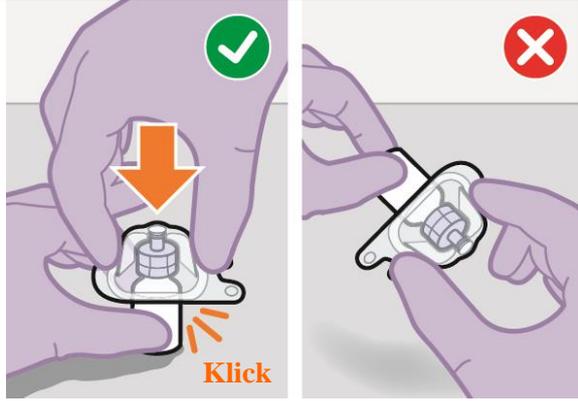
### 6. Adapter der Durchstechflasche öffnen



- Ziehen Sie das Abdeckpapier von der Verpackung des Durchstechflaschenadapters ab.

**Hinweis:** Entfernen Sie den Adapter für den nächsten Schritt **nicht** aus der Verpackung. Der Adapter **wird nicht** aus der Verpackung fallen, wenn diese umgedreht wird.

### 7. Adapter auf die Durchstechflasche aufsetzen



- Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Oberfläche.
- Drücken Sie den Adapter wie abgebildet gerade nach unten auf die Durchstechflasche.
- Der Durchstechflaschenadapter sollte fest einrasten.

### 8. Verpackung abheben



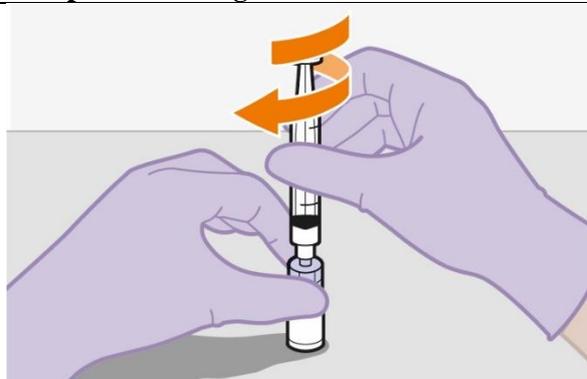
- Heben Sie die Verpackung des Durchstechflaschenadapters wie abgebildet ab.

### 9. Spritze vorbereiten



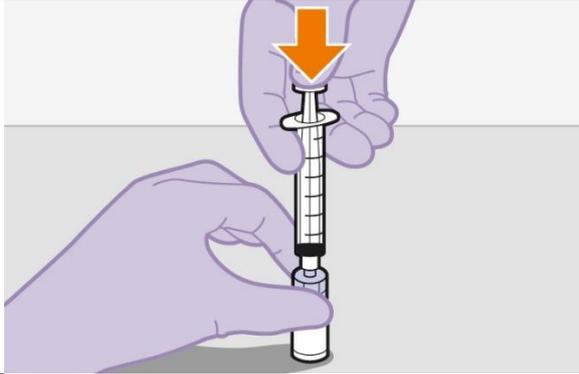
- Nehmen Sie die Spritze aus ihrer Verpackung.
- Ziehen Sie 1 ml Luft in die Spritze. Dies erleichtert das spätere Aufziehen der Flüssigkeit.

### 10. Spritze anbringen



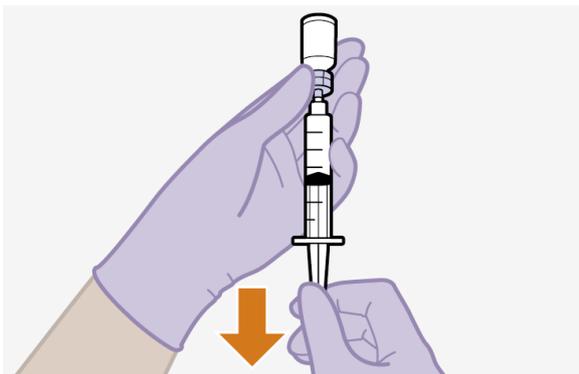
- Halten Sie die Durchstechflasche und den Adapter wie abgebildet fest.
- Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschenadapter.

### 11. Spritzenkolben drücken



- Drücken Sie den Spritzenkolben vollständig nach unten, um die Luft in die Durchstechflasche zu pressen.

### 12. Dosis langsam aufziehen



- Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche um und ziehen Sie langsam soviel Flüssigkeit wie möglich in die Spritze auf. Möglicherweise ist dies mehr Flüssigkeit als der Dosis entspricht.

**Hinweis:** Halten Sie die Spritze senkrecht, um einen Austritt der Flüssigkeit zu vermeiden.

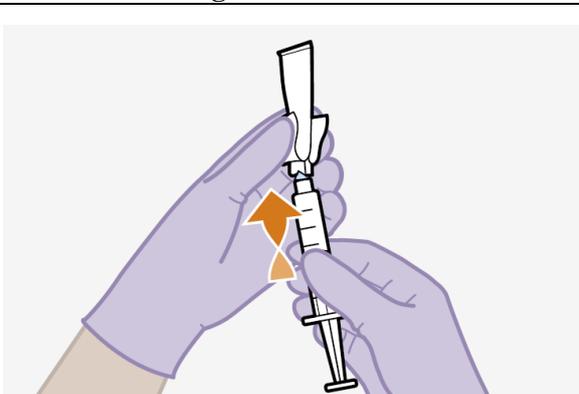
### 13. Spritze abschrauben



- Halten Sie den Spritzenkolben wie gezeigt fest, um einem Austritt der Flüssigkeit vorzubeugen. Es ist normal, einen gewissen Gegendruck zu spüren.
- Schrauben Sie die Spritze vom Adapter ab und halten Sie dabei den Adapter der Durchstechflasche wie abgebildet.

**Hinweis:** Prüfen Sie, ob die Cabotegravir-Suspension homogen aussieht und weiß bis hellrosafarben ist.

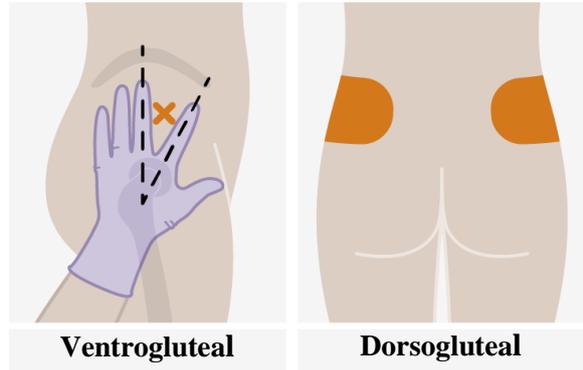
### 14. Nadel befestigen



- Öffnen Sie die Nadelverpackung teilweise, damit die Nadelbasis sichtbar wird.
- Halten Sie die Spritze senkrecht und drehen Sie die Spritze fest auf die Nadel.
- Entfernen Sie die Nadelverpackung von der Nadel.

## Injektion

### 15. Injektionsstelle vorbereiten

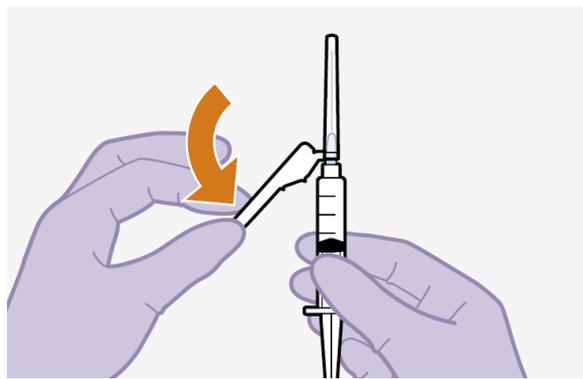


Die Injektionen müssen gluteal angewendet werden.  
Wählen Sie eine der folgenden Stellen für die Injektion:

- Ventrogluteal (empfohlen)
- Dorsogluteal (oberer äußerer Quadrant)

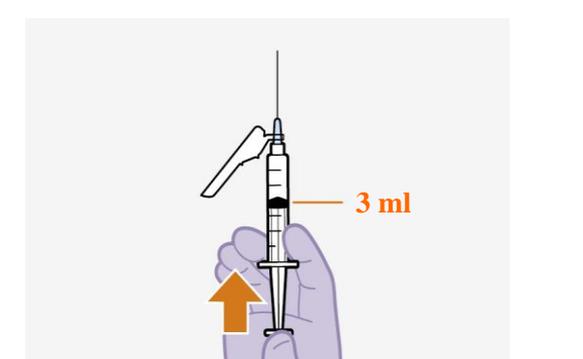
**Hinweis:** Nur zur intramuskulären Anwendung in den Glutealmuskel.  
**Nicht** intravenös injizieren.

### 16. Schutzkappe entfernen



- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg.
- Ziehen Sie die Injektionsnadelkappe ab.

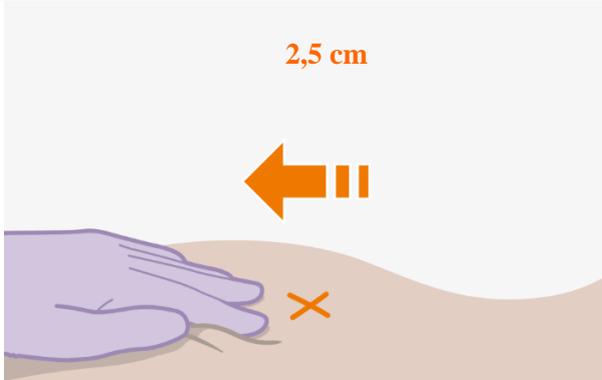
### 17. Überschüssige Flüssigkeit entfernen



- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben. Drücken Sie den Spritzenkolben bis zur Dosis von 3 ml, um zusätzliche Flüssigkeit und Luftbläschen zu entfernen.

**Hinweis:** Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut trocknen, bevor Sie fortfahren.

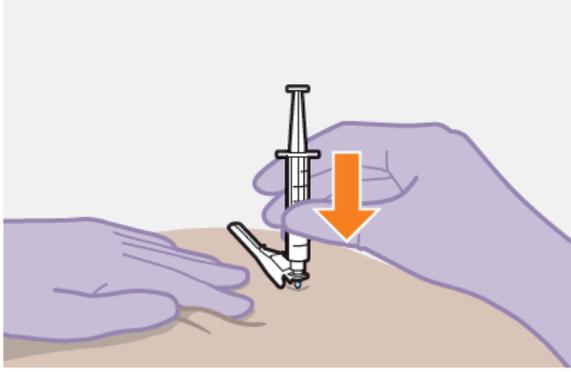
### 18. Haut dehnen



Benutzen Sie die Z-Track-Injektionstechnik, um das Austreten des Arzneimittels aus der Injektionsstelle zu minimieren.

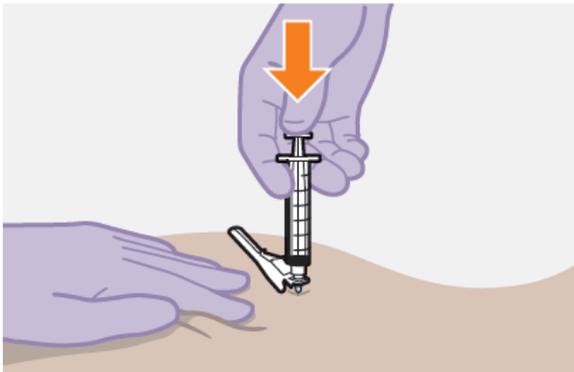
- Ziehen Sie die Haut an der Injektionsstelle um etwa 2,5 cm zur Seite.
- Halten Sie die Haut während der Injektion in dieser Position.

### 19. Nadel einführen



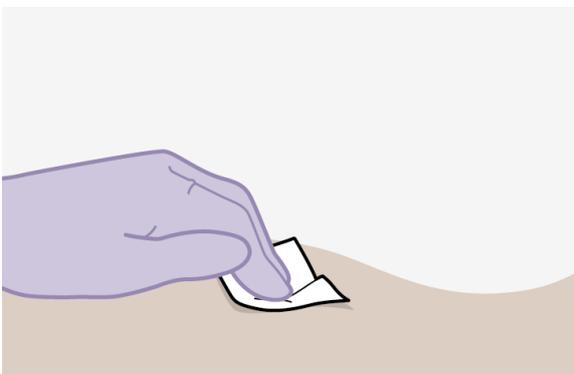
- Führen Sie die Nadel vollständig oder tief genug ein, um den Muskel zu erreichen.

### 20. Dosis injizieren



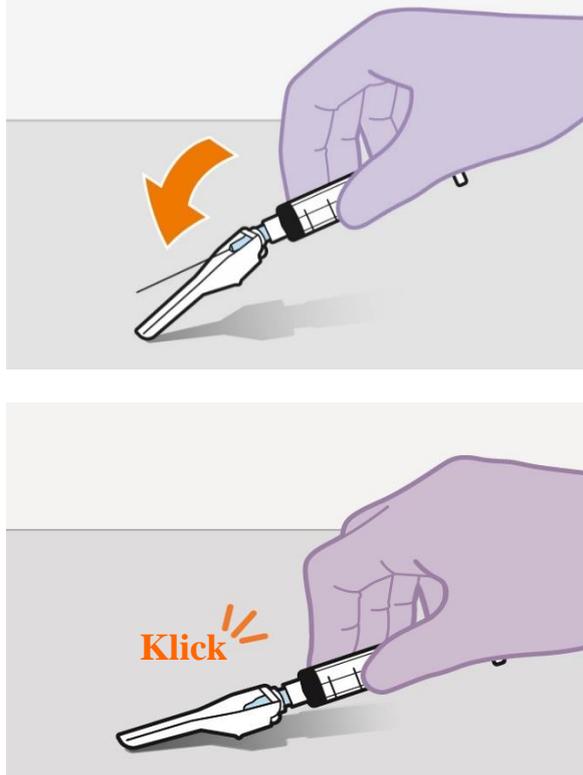
- Halten Sie immer noch die Haut gespannt und drücken Sie den Spritzenkolben langsam vollständig nach unten.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze leer ist.
- Ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie dann die gedehnte Haut sofort los.

### 21. Injektionsstelle prüfen



- Drücken Sie eine Mullkomresse auf die Injektionsstelle.
- Im Falle einer Blutung kann ein kleines Pflaster verwendet werden.
- ▮ Massieren Sie den Bereich **nicht**.

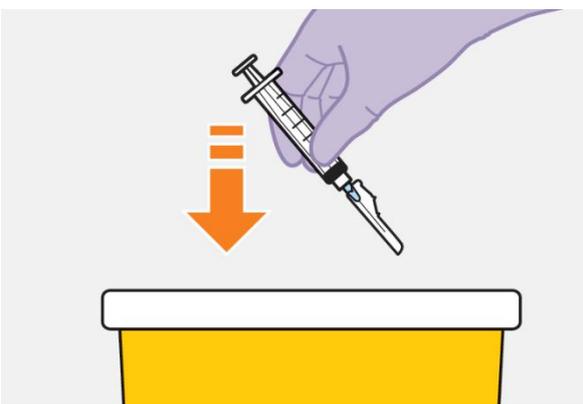
## 22. Nadel sichern



- Legen Sie den Nadelschutz über die Nadel.
- Üben Sie mit Hilfe einer harten Fläche leichten Druck aus, damit der Nadelschutz einrastet.
- Beim Schließen des Nadelschutzes ist ein Klicken zu hören.

## Nach der Injektion

## 23. Sichere Entsorgung



- Entsorgen Sie die gebrauchten Nadeln, Spritzen, Durchstechflaschen und Durchstechflaschenadapter gemäß den örtlichen Gesundheits- und Sicherheitsverordnungen.

## Für das zweite Arzneimittel wiederholen



Wenn Sie noch nicht beide Arzneimittel injiziert haben, befolgen Sie die Vorbereitungs- und Injektionsschritte für Rilpivirin, für das es eigene spezifische Hinweise zur Handhabung gibt.

## **Fragen und Antworten**

### **1. Wie lange kann das Arzneimittel in der Spritze verbleiben?**

Sobald die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte die Injektion aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 2 Stunden bei 25 °C gezeigt.

### **2. Warum muss ich Luft in die Durchstechflasche injizieren?**

Durch das Injizieren von 1 ml Luft in die Durchstechflasche wird es einfacher, die Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ohne die Luft kann etwas Flüssigkeit wieder unbeabsichtigt in die Durchstechflasche zurückfließen, sodass eine geringere Menge als vorgesehen in der Spritze verbleibt.

### **3. Ist es wichtig, in welcher Reihenfolge die Arzneimittel angewendet werden?**

Nein, die Reihenfolge ist nicht wichtig.

### **4. Wenn die Packung im Kühlschrank aufbewahrt wurde, ist es unbedenklich, die Durchstechflasche schneller auf Raumtemperatur zu erwärmen?**

Die Durchstechflasche sollte die Raumtemperatur idealerweise auf natürlichem Weg erreichen. Sie können die Aufwärmzeit jedoch verkürzen, indem Sie die Flasche mit Ihren Händen erwärmen. Stellen Sie aber sicher, dass die Durchstechflasche die Temperatur von 30 °C nicht überschreitet.

Verwenden Sie keine andere Methode zum Erwärmen.

### **5. Warum wird die ventrogluteale Injektion empfohlen?**

Die ventrogluteale Injektion, d. h. in den Musculus gluteus medius, wird empfohlen, weil sich keine großen Nerven oder Blutgefäße an dieser Stelle befinden. Die dorsogluteale Anwendung, d. h. in den Musculus gluteus maximus, ist akzeptabel, wenn das medizinische Fachpersonal diese Stelle bevorzugt. Die Injektion sollte an keiner anderen Stelle angewendet werden.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Vocabria 30 mg Filmtabletten

Cabotegravir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was sind Vocabria-Tabletten und wofür werden sie angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vocabria-Tabletten beachten?
3. Wie sind Vocabria-Tabletten einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie sind Vocabria-Tabletten aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was sind Vocabria-Tabletten und wofür werden sie angewendet?

Vocabria-Tabletten enthalten den Wirkstoff Cabotegravir. Cabotegravir gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als *Integrase-Inhibitoren (INIs)* bezeichnet werden.

Vocabria-Tabletten werden zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), deren HIV-1-Infektion unter Kontrolle ist, in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel namens Rilpivirin angewendet.

Vocabria-Tabletten können die HIV-Infektion nicht heilen; sie halten die Menge der Viren in Ihrem Körper auf einem niedrigen Niveau. Dies trägt dazu bei, die Anzahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen in Ihrem Blut aufrecht zu erhalten. CD4<sup>+</sup>-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die wichtig sind, um Ihrem Körper bei der Abwehr von Infektionen zu helfen.

Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, Vocabria-Tabletten einzunehmen, bevor Sie zum ersten Mal eine Vocabria-Injektion erhalten.

Wenn Sie die Vocabria-Injektion erhalten, aber nicht in der Lage sind, Ihre Injektion zu bekommen, kann Ihnen Ihr Arzt auch empfehlen, stattdessen Vocabria-Tabletten einzunehmen, bis Sie wieder die Injektion erhalten können.

Vocabria-Tabletten werden immer in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel namens *Rilpivirin-Tabletten* zur Behandlung einer HIV-Infektion angewendet. Die Vocabria- und Rilpivirin-Tabletten ersetzen Ihre derzeitigen antiretroviralen Arzneimittel. Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie in der Rilpivirin-Packungsbeilage.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vocabria-Tabletten beachten?

### Sie sollten keine Vocabria-Tabletten einnehmen,

- wenn Sie in der Vergangenheit bereits einmal einen schweren Hautausschlag, Hautabschälung, Blasenbildung und/oder Geschwüre im Mund entwickelt haben.
- wenn Sie **allergisch** (*überempfindlich*) gegen Cabotegravir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, da sie die Wirkung von Vocabria beeinträchtigen können:
  - **Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung gegen Krampfanfälle)
  - **Rifampicin** oder **Rifapentin** (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose)

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie glauben, dass einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

#### Schwere Hautreaktion:

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurden sehr selten im Zusammenhang mit Vocabria berichtet. Beenden Sie die Einnahme von Vocabria und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie eines der Symptome bemerken, die mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen in Zusammenhang stehen.

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

#### Allergische Reaktion

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, die als *Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion)* bekannt ist. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Vocabria einnehmen.

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

#### Leberprobleme, einschließlich einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben oder hatten, einschließlich einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion. Ihr Arzt kann beurteilen, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist, bevor er oder sie entscheidet, ob Sie Vocabria einnehmen können.

#### Achten Sie auf wichtige Symptome

Bei einigen Personen, die Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten.

Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Vocabria einnehmen. Zu diesen gehören:

- Symptome von Infektionen
- Symptome eines Leberschadens

→ **Lesen Sie die Informationen** in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion oder eines Leberschadens auftreten:

→ **Informieren Sie umgehend Ihren Arzt**. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern unter 12 Jahren oder bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 35 kg nicht angewendet werden, da es an diesen Patienten noch nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Vocabria-Tabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich anderer nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

**Vocabria darf nicht gleichzeitig** mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet werden (siehe vorangestellter Abschnitt „Sie sollten keine Vocabria-Tabletten einnehmen“ in Abschnitt 2).

**Manche Arzneimittel können die Wirkung von Vocabria beeinträchtigen** oder sie können die Wahrscheinlichkeit von **Nebenwirkungen** erhöhen. Vocabria kann auch die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinträchtigen.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- **Arzneimittel, die Antazida genannt werden, zur Behandlung von Verdauungsstörungen und Sodbrennen.** Antazida können den Wirkstoff in den Vocabria-Tabletten davon abhalten, in Ihren Körper resorbiert zu werden.  
**Nehmen Sie diese Arzneimittel 2 Stunden vor der Einnahme oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tablette nicht ein.**
  - **Rifabutin** (zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose).
- **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, dass Sie zusätzliche Kontrolluntersuchungen benötigen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

→ **Fragen Sie Ihren Arzt um Rat**, bevor Sie Vocabria einnehmen.

### **Schwangerschaft**

- **Vocabria wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.** Falls erforderlich, wird Ihr Arzt den Nutzen für Sie und das Risiko für das ungeborene Kind abwägen, wenn Sie Vocabria während der Schwangerschaft einnehmen. Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, **sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt.**
- Wenn Sie schwanger geworden sind, brechen Sie die Einnahme von Vocabria nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

### **Stillzeit**

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

**Es ist nicht bekannt**, ob die Inhaltsstoffe der Vocabria-Tabletten in die Muttermilch übergehen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.**

## Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

**Vocabria kann Schwindelgefühle verursachen** und andere Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Aufmerksamkeit beeinträchtigen.

→ **Nehmen Sie nur dann am Straßenverkehr teil und bedienen Sie Maschinen**, wenn Sie sich sicher sind, dass das Arzneimittel Sie nicht beeinträchtigt.

### Wichtige Informationen zu einigen Bestandteilen von Vocabria

Wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckerarten leiden, müssen Sie Ihren Arzt kontaktieren, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 3. Wie sind Vocabria-Tabletten einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Vocabria-Tabletten müssen immer zusammen mit einem anderen HIV-Arzneimittel (Ralpivirin-Tabletten) eingenommen werden. Sie sollten die Packungsbeilage von Ralpivirin ebenfalls sorgfältig durchlesen. Die Packungsbeilage ist in der Ralpivirin-Packung enthalten.

Dosierungsschema für Vocabria-Tabletten gefolgt von monatlichen Injektionen

Welches Arzneimittel	Wann		
	Während des 1. Monats (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 nach einem Monat Tabletteneinnahme	Ab Monat 3
Vocabria	30 mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Injektion	400 mg-Injektion monatlich
Ralpivirin	25 mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Injektion	600 mg-Injektion monatlich

Dosierungsschema für Vocabria-Tabletten gefolgt von zweimonatlichen Injektionen

Welches Arzneimittel	Wann		
	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 und Monat 3 nach einem Monat Tabletteneinnahme	Ab Monat 5
Vocabria	30 mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Injektion	600 mg-Injektion alle 2 Monate
Ralpivirin	25 mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Injektion	900 mg-Injektion alle 2 Monate

**Wenn Sie erstmalig Ihre Behandlung mit Vocabria beginnen**, werden Sie und Ihr Arzt entscheiden, ob die Behandlung entweder mit Vocabria-Tabletten oder direkt mit einer Vocabria-Injektion beginnen soll:

Wenn Sie entscheiden, die Behandlung mit Tabletten zu beginnen, wird Ihr Arzt Sie anweisen:

- eine 30 mg-Vocabria-Tablette und eine 25 mg-Ralpivirin-Tablette einmal täglich ungefähr

- **einen Monat** einzunehmen,  
danach **monatliche oder zweimonatliche** Injektionen zu erhalten.

Dieser erste Monat mit Vocabria- und Rilpivirin-Tabletten wird **orale Einleitungsphase** genannt. In dieser Phase kann Ihr Arzt überprüfen, ob es angemessen ist, dass Sie Injektionen erhalten können.

#### **Wie sind die Tabletten einzunehmen?**

Die Vocabria-Tabletten sollten mit einer kleinen Menge Wasser eingenommen werden.

Vocabria kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Vocabria und Rilpivirin sollten jedoch beide Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Wenn Sie Ihre Vocabria-Injektion nicht erhalten können**

Wenn Sie Ihre Vocabria-Injektion nicht erhalten können, kann Ihnen Ihr Arzt möglicherweise empfehlen, stattdessen Vocabria-Tabletten oder eine andere HIV-Therapie einzunehmen, bis Sie in der Lage sind, wieder eine Vocabria-Injektion zu erhalten.

#### **Antazida**

Antazida zur Behandlung von **Verdauungsstörungen** und **Sodbrennen** können die Resorption von Vocabria-Tabletten in Ihren Körper stoppen und Vocabria weniger wirksam machen. Nehmen Sie 2 Stunden vor der Einnahme oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tablette **keine Antazida**. Weitere Ratschläge zur Einnahme von säuresenkenden Arzneimitteln (Antazida) zusammen mit Vocabria-Tabletten erhalten Sie von Ihrem Arzt.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Vocabria eingenommen haben als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Vocabria-Tabletten eingenommen haben, **fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**. Zeigen Sie Ihnen, falls möglich, die Flasche mit den Vocabria-Tabletten.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Vocabria vergessen**

Wenn Sie dies innerhalb von 12 Stunden ab der Uhrzeit, zu der Sie Vocabria normalerweise einnehmen, bemerken, nehmen Sie die vergessene Tablette so schnell wie möglich ein. Wenn Sie es nach 12 Stunden bemerken, überspringen Sie diese Dosis und nehmen die nächste Dosis wie gewohnt ein.

→ **Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein**, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich weniger als 4 Stunden nach der Einnahme von Vocabria erbrechen, nehmen Sie eine weitere Tablette ein. Wenn Sie sich mehr als 4 Stunden nach der Einnahme von Vocabria erbrechen, müssen Sie bis zur nächsten geplanten Dosis keine weitere Tablette einnehmen.

#### **Brechen Sie die Einnahme von Vocabria ohne Anordnung Ihres Arztes nicht ab**

Nehmen Sie Vocabria solange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Einnahme nicht ab, bis Ihr Arzt Ihnen dazu rät.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen hervorrufen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Beenden Sie die Einnahme von Vocabria und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf**, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasen in der Mitte, Hautabschälung und Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, an den Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome

(Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) vorausgehen. Diese schwerwiegenden Hautreaktionen sind sehr selten (können **bis zu 1 von 10.000** Behandelten betreffen).

### **Allergische Reaktionen**

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, bekannt als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktionen*).

Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautreaktion (*Hautausschlag, Nesselsucht*)
- erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen.

→ **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf.** Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Ihre Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Sie auch dazu anweisen, Vocabria abzusetzen.

### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Kopfschmerzen
- erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*).

### **Häufige Nebenwirkungen**

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Depression
- Angst
- abnorme Träume
- Schlafschwierigkeiten (*Schlaflosigkeit*)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwäche (*Asthenie*)
- allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*)
- Gewichtszunahme.

### **Gelegentliche Nebenwirkungen**

Diese können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen:

- Suizidversuch und Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Depression oder psychische Erkrankungen hatten)
- allergische Reaktion (*Überempfindlichkeitsreaktion*)
- Nesselsucht (*Urtikaria*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Schläfrigkeit (*Somnolenz*)
- Leberschaden (zu den Anzeichen gehören Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der

- Augen, Appetitlosigkeit, Jucken, Druckschmerz im Magenbereich, Stuhl mit heller Färbung oder ungewöhnlich dunkler Urin)
- Veränderungen der Leber-Blutwerte (Erhöhung der *Transaminasen* oder des *Bilirubins*).

#### **Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Bluttest auftreten können**

- Anstieg der Lipasen (Substanz, die von der Bauchspeicheldrüse produziert wird)

#### **Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?**

Bei Menschen, die eine Vocabria- und Rilpivirin-Therapie gegen HIV erhalten, können weitere Nebenwirkungen auftreten.

#### **Pankreatitis**

Wenn Sie starke Schmerzen im Bauchraum (*Abdomen*) bekommen, kann dies durch eine Entzündung Ihrer Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*) verursacht werden.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, besonders dann, wenn sich der Schmerz ausbreitet und sich verschlimmert.

#### **Symptome einer Infektion und Entzündung**

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und entwickeln daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen (*opportunistische Infektionen*). Nach Behandlungsbeginn wird das Immunsystem stärker und kann die Infektionen bekämpfen.

Dadurch kann es zu Symptomen einer Infektion und Entzündung kommen, verursacht durch:

- alte, verborgene Infektionen, die wieder aufflackern, wenn der Körper sie bekämpft
- einen Angriff des Immunsystems auf gesundes Körpergewebe (*Autoimmunerkrankungen*).

Die Symptome von Autoimmunerkrankungen können auch erst Monate nach Beginn der Anwendung von Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion auftreten.

Zu den Symptomen können folgende zählen:

- **Muskelschwäche** und/oder **Muskelschmerzen**
- **Gelenkschmerzen** oder **-schwellungen**
- **Schwäche**, die in den Händen oder Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf ausbreitet
- **Herzklopfen** oder **Zittern**
- **Hyperaktivität** (übermäßige Ruhelosigkeit und Bewegung)

**Wenn Sie Symptome einer Infektion und Entzündung bekommen** oder eines der oben genannten Symptome bemerken:

→ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen Infektionen ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie sind Vocabria-Tabletten aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Vocabria enthält

Der Wirkstoff ist Cabotegravir. Jede Tablette enthält 30 mg Cabotegravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Hypromellose (E 464)

Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz

Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

### Wie Vocabria aussieht und Inhalt der Packung

Vocabria Filmtabletten sind weiße, ovale Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung „SV CTV“ versehen sind.

Die Filmtabletten sind in Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen verpackt.

Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

### Pharmazeutischer Unternehmer

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Niederlande

### Hersteller

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

Aranda De Duero

Burgos 09400

Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.