

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

400 mg

Vocabria 400 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

600 mg

Vocabria 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

400 mg

Elke injectieflacon bevat 400 mg cabotegravir in 2 ml.

600 mg

Elke injectieflacon bevat 600 mg cabotegravir in 3 ml.

Hulpstof met bekend effect

400 mg

Elke injectieflacon bevat 40 mg polysorbaat 20 (E432) in 2 ml.

600 mg

Elke injectieflacon bevat 60 mg polysorbaat 20 (E432) in 3 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Witte tot lichtroze suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vocabria-injectie, in combinatie met een rilpivirine-injectie, is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1-infectie) bij volwassenen en jongeren (die ten minste 12 jaar oud zijn en ten minste 35 kg wegen) die virologische suppressie (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) vertonen op een stabiel antiretroviraal behandelingschema, zonder bewijs van virale resistentie in heden of verleden voor, en zonder eerder virologisch falen met middelen uit de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI)- en integraseremmer (INI)-klasse (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

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

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

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en patiënt kunnen besluiten om tabletten cabotegravir te gebruiken als orale ‘lead-in’ vóór de start van de injectie met cabotegravir om de verdraagbaarheid voor cabotegravir te beoordelen (zie tabel 1) of kunnen direct beginnen met de injecties met cabotegravir (zie de aanbevelingen in tabel 2 voor de maandelijkse toediening en tabel 3 voor de toediening om de 2 maanden).

Dosering

Volwassenen en jongeren (die ten minste 12 jaar oud zijn en ten minste 35 kg wegen)

Orale ‘lead-in’

Wanneer het wordt gebruikt als orale ‘lead-in’, moet oraal cabotegravir samen met oraal rilpivirine ingenomen worden gedurende ongeveer één maand (ten minste 28 dagen) om de verdraagbaarheid voor cabotegravir en rilpivirine te beoordelen (zie rubriek 4.4). Eenmaal daags moet één tablet cabotegravir 30 mg samen met één tablet rilpivirine 25 mg worden ingenomen. Wanneer ze worden toegediend met rilpivirine, moeten de tabletten cabotegravir ingenomen worden met een maaltijd (zie de voorschrijfinformatie voor tabletten cabotegravir).

Tabel 1 Toedieningsschema voor orale ‘lead-in’

	ORALE ‘LEAD-IN’
Geneesmiddel	Gedurende één maand (ten minste 28 dagen), gevolgd door de startinjectie^a
Cabotegravir	30 mg eenmaal daags
Rilpivirine	25 mg eenmaal daags

^a zie tabel 2 voor het maandelijkse toedieningsschema en tabel 3 voor het toedieningsschema om de 2 maanden.

Maandelijkse toediening

Startinjectie (600 mg overeenkomend met dosis van 3 ml)

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

Vervolginjectie (400 mg overeenkomend met dosis van 2 ml)

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

Tabel 2 Aanbevolen schema voor maandelijkse intramusculaire toediening

	STARTINJECTIE	VERVOLGINJECTIE
Geneesmiddel	Start injecties op de laatste dag van de huidige ART-behandeling of orale ‘lead-in’ (indien gebruikt)	Eén maand na de startinjectie en maandelijks daarna
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirine	900 mg	600 mg

Toediening om de 2 maanden

Startinjecties – met een tussenpoos van één maand (600 mg)

Op de laatste dag van de huidige antiretrovirale behandeling of orale ‘lead-in’-behandeling is de aanbevolen initiële dosis Vocabria als injectie een enkelvoudige intramusculaire injectie van 600 mg.

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

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

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

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

Tabel 3 Aanbevolen schema voor intramusculaire toediening om de 2 maanden

	STARTINJECTIES	VERVOLGINJECTIES
Geneesmiddel	Start injecties op de laatste dag van de huidige ART-behandeling of orale ‘lead-in’ (indien gebruikt). Eén maand later moet een tweede startinjectie worden toegediend.	Twee maanden na de laatste startinjectie en om de 2 maanden daarna

Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirine	900 mg	900 mg

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

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

Gemiste doses

Patiënten die een gepland injectiebezoek missen, moeten klinisch opnieuw beoordeeld worden om er zeker van te zijn dat hervatting van de behandeling nog passend is. Zie tabel 4 en 5 voor doseringsaanbevelingen na een gemiste injectie.

Gemiste maandelijkse injectie

Als een patiënt van plan is een gepland injectiebezoek te missen met meer dan 7 dagen kan orale behandeling (eenmaal daags één tablet cabotegravir 30 mg en één tablet rilpivirine 25 mg) worden gebruikt om maximaal 2 achtereenvolgende maandelijkse injectiebezoeken te vervangen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over orale overbrugging met een andere volledig onderdrukkende antiretrovirale behandeling (ART) (voornamelijk op basis van INI), zie rubriek 5.1. Bij een duur van de orale behandeling van langer dan twee maanden wordt een andere orale behandeling aanbevolen.

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

Tabel 4 Doseringsaanbevelingen voor de injectie met Vocabria na gemiste injecties of orale behandeling voor patiënten die maandelijks injecties krijgen toegediend

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

Gemiste injectie om de 2 maanden

Als een patiënt van plan is een gepland bezoek voor een injectie Vocabria te missen met meer dan 7 dagen kan orale behandeling (eenmaal daags één tablet cabotegravir 30 mg en één tablet rilpivirine 25 mg) worden gebruikt om één bezoek voor een injectie om de 2 maanden te vervangen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over orale overbrugging met een andere volledig onderdrukkende ART (voornamelijk op basis van INI), zie rubriek 5.1. Bij een duur van de orale behandeling van langer dan twee maanden wordt een andere orale behandeling aanbevolen.

De eerste dosis orale behandeling moet twee maanden (+/- 7 dagen) na de laatste injectiedoses cabotegravir en rilpivirine worden ingenomen. Toediening via injecties moet hervat worden op de dag waarop de orale toediening wordt afgerond, zoals aanbevolen in tabel 5.

Tabel 5 Doseringsaanbevelingen voor de injectie met Vocabria na gemiste injecties of orale behandeling voor patiënten die om de 2 maanden injecties krijgen toegediend

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

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht (creatinineklaring ≥ 60 tot < 90 ml/min), matig (creatinineklaring ≥ 30 tot < 60 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≥ 15 tot < 30 ml/min die niet gedialyseerd worden [zie rubriek 5.2]). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten met terminaal nierfalen die nierfunctievervangende therapie krijgen. Omdat cabotegravir meer dan 99% gebonden is aan eiwit wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan cabotegravir verandert. Als het wordt toegediend aan een patiënt die niervervangingstherapie krijgt, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

Verminderde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vocabria bij kinderen jonger dan 12 jaar en jongeren die minder dan 35 kg wegen, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

Zie de 'Instructies voor gebruik' in de bijsluiter voor de instructies met betrekking tot de toediening. Deze instructies moeten zorgvuldig opgevolgd worden wanneer u de suspensie voor injectie klaarmaakt om lekkage te voorkomen.

De injectie met Vocabria moet altijd gelijktijdig worden toegediend met de injectie met rilpivirine. De volgorde van de injecties is niet belangrijk.

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

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

Injecties moeten ventrogluteaal (aanbevolen) of dorsogluteaal worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico van resistentie na stopzetting van de behandeling

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

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

Eigenschappen op de lange termijn van Vocabria-injectie

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

Baselinefactoren in verband met virologisch falen

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

Ernstige bijwerkingen van de huid

Zeer zelden zijn de ernstige bijwerkingen van de huid Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, gemeld in verband met toediening van cabotegravir.

Patiënten moeten op het moment van voorschrijven worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen, en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet onmiddellijk gestopt worden met het gebruik van

cabotegravir en moet een alternatieve behandeling overwogen worden (indien van toepassing). Als de patiënt bij het gebruik van cabotegravir een ernstige reactie zoals SJS of TEN ontwikkeld heeft, mag bij die patiënt nooit opnieuw gestart worden met een behandeling met cabotegravir.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld in verband met integraseremmers, waaronder cabotegravir. Deze reacties werden gekenmerkt door rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandysfunctie, waaronder leverletsel. Vocabria en andere verdachte geneesmiddelen dienen direct stopgezet te worden als klachten of verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot ernstige rash of rash in combinatie met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, mondiaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, hepatitis, eosinofilie of angio-oedeem). De klinische status inclusief leveraminotransferasen moet gecontroleerd worden en passende behandeling moet worden gestart (zie rubrieken 4.2, Eigenschappen op de lange termijn van injectie met Vocabria, 4.8 en 5.1).

Hepatotoxiciteit

Hepatotoxiciteit is gemeld bij een beperkt aantal patiënten dat Vocabria kreeg met of zonder bekende al bestaande hepatische ziekte (zie rubriek 4.8). Toediening van cabotegravir als orale ‘lead-in’ werd in klinische onderzoeken gebruikt om te helpen bij het identificeren van patiënten die mogelijk risico lopen op hepatotoxiciteit.

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

Co-infectie met HBV/HCV

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

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

Interacties met geneesmiddelen

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

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

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en die een ernstige immuundeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* – CART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen en ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken.

Dergelijke reacties zijn meestal waargenomen in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingsymptomen moeten worden beoordeeld en indien nodig moet een behandeling worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunrestitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat 20 (zie rubriek 2), wat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van cabotegravir

Cabotegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1 en in mindere mate via UGT1A9. Het wordt verwacht dat geneesmiddelen die krachtige inductoren van UGT1A1 of UGT1A9 zijn, de plasmaconcentraties van cabotegravir verlagen wat leidt tot een gebrek aan werkzaamheid (zie rubriek 4.3 en tabel 6 hieronder). Bij slechte metaboliseerders van UGT1A1 die een maximale klinische UGT1A1-remming laten zien, was sprake van een tot 1,5-voudige toename van de gemiddelde AUC, $C_{\max}$ en C_{τ} van oraal cabotegravir. De invloed van een UGT1A1-remmer is mogelijk iets groter. Wanneer de veiligheidsmarges van cabotegravir echter in aanmerking worden genomen, wordt niet verwacht dat deze toename klinisch relevant is. Er worden derhalve geen dosisaanpassingen aanbevolen voor Vocabria bij aanwezigheid van UGT1A1-remmers (bijv. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

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

Effect van cabotegravir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

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

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

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

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met de injectie met cabotegravir. De gegevens over geneesmiddelinteracties in tabel 6 zijn afkomstig uit onderzoeken met oraal cabotegravir (verhoging wordt aangegeven als “↑”, verlaging als “↓”, geen verandering als “↔”, oppervlak onder de

concentratie-versus-tijd-curve als “AUC”, waargenomen maximale concentratie als “C_{max}”, concentratie aan het eind van het doseringsinterval als “C_τ”).

Tabel 6: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv-1</i>		
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van Vocabria nodig wanneer gestart wordt met injecties na gebruik van etravirine.
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rilpivirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van de injectie met Vocabria nodig wanneer deze gelijktijdig wordt toegediend met rilpivirine.
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenytoïne Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabole inductoren kunnen de plasmaconcentratie van cabotegravir significant verlagen. Het gelijktijdige gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Rifampicine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van cabotegravir significant. Dit leidt waarschijnlijk tot verlies van therapeutisch effect. Doseringaanbevelingen voor de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine zijn niet vastgesteld en de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine kan de plasmaconcentratie van cabotegravir significant verlagen. Het gelijktijdige gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Rifabutine kan de plasmaconcentratie van cabotegravir verlagen. Het gelijktijdige gebruik moet worden vermeden.

<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir veranderde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol en levonorgestrel niet significant in klinisch relevante mate. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Vocabria.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

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

Borstvoeding

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

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren injectieplaatsreacties, hoofdpijn en pyrexie⁵.

De ernstige bijwerkingen van de huid SJS en TEN zijn gemeld in verband met toediening van cabotegravir (zie rubriek 4.4).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn vastgesteld voor cabotegravir of rilpivirine staan vermeld in tabel 7 per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 7 Samenvattende tabel van bijwerkingen¹

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Frequentie categorie	Bijwerkingen voor behandelingschema met Vocabria + rilpivirine
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Hypersensitiviteit*
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie Angst Abnormale dromen Insomnia
	Soms	Suïcidepoging; Suïcidale gedachten (vooral bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Somnolentie Vasovagale reacties (als respons op injecties)
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea Braken Abdominale pijn ² Flatulentie Diarree
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash ³
	Soms	Urticaria* Angio-oedeem*
	Zeer zelden	Stevens-Johnson-syndroom*, toxische epidermale necrolyse*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatsreacties (pijn ⁴ en onwelbehagen, nodule, induratie) Pyrexie ⁵
	Vaak	Injectieplaatsreacties (zwellings, erytheem, pruritus, blauwe plek, warmte, hematoom) Vermoeidheid Asthenie Malaise
	Soms	Injectieplaatsreacties (cellulitis, abces, anesthesie, hemorragie, verkleuring)
Onderzoeken	Vaak	Gewicht verhoogd

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

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

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

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

⁴ Kan in zeldzame gevallen resulteren in een tijdelijke loopstoornis.

⁵ Pyrexie omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: het heet hebben, lichaamstemperatuur verhoogd. De meerderheid van de pyrexiebijwerkingen werd binnen een week na de injecties gemeld.

* Zie rubriek 4.4.

Het totale veiligheidsprofiel na 96 weken en 124 weken in het FLAIR-onderzoek kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen na 48 weken, waarbij geen nieuwe veiligheidsbevindingen zijn geïdentificeerd. In de extensiefase van het FLAIR-onderzoek waarbij het 'Direct to Injection'-injectieschema van Vocabria en rilpivirine werd gestart, werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld in verband met het overslaan van de orale 'lead-in'-fase (zie rubriek 5.1).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lokale injectieplaatsreacties (ISR's)

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

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

Gewichtstoename

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

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

Veranderingen in chemische laboratoriumwaarden

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

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

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

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit de analyse na week 16 (cohort 1C, n=30) en week 24 (cohort 2, n=144) van het MOCHA-onderzoek (IMPAACT 2017) werden er bij jongeren (die ten minste 12 jaar oud waren en 35 kg of meer wogen) geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld ten opzichte van het bij volwassenen vastgestelde veiligheidsprofiel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek

Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit tegen laboratoriumstammen wildtype-hiv-1 met gemiddelde concentratie cabotegravir die nodig is om de virusreproductie te verlagen met 50 procent (EC₅₀)-waarden van 0,22 nM in mononucleaire cellen uit perifere bloed (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC's), 0,74 nM in 293T-cellen en 0,57 nM in MT-4-cellen. Cabotegravir vertoonde antivirale activiteit in celkweek in een panel van 24 klinische hiv-1-isolaten (drie in elke groep M-clades A, B, C, D, E, F en G en 3 in groep O) met EC₅₀-waarden die variëren van 0,02 nM tot

1,06 nM voor hiv-1. De EC₅₀-waarden van cabotegravir tegen drie klinische hiv-2-isolaten varieerden van 0,10 nM tot 0,14 nM. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met hiv-2.

Antivirale activiteit in combinatie met andere geneesmiddelen

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

In-vitro-resistentie

Isolatie uit wildtype-hiv-1 en activiteit tegen resistente stammen: virussen met een > 10-voudige toename in de EC₅₀ van cabotegravir werden niet gezien tijdens de 112-daagse passage van streng IIIB. De volgende integrasemutaties verschenen na het passeren van wildtype-hiv-1 (met T124A-polymorfisme) bij aanwezigheid van cabotegravir: Q146L ('fold-change' [FC]-bereik 1,3-4,6), S153Y (FC-bereik 2,8-8,4) en I162M (FC = 2,8). Zoals hierboven opgemerkt bestaat de detectie van T124A uit de selectie van een vooraf bestaande minderheidsvariant die geen differentiële gevoeligheid heeft voor cabotegravir. Er werden geen aminozuursubstituties geselecteerd in de integraseregio bij het passeren van wildtype-hiv-1 NL-432 bij aanwezigheid van 6,4 nM cabotegravir tot en met dag 56.

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

In-vivo-resistentie

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

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

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

Op baseline hadden in de Q8W-groep 5 proefpersonen met rilpivirineresistentie gepaard gaande mutaties van Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A of E138E/A en droeg 1 proefpersoon een cabotegravirresistentiemutatie, G140G/R (naast de hierboven genoemde met

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen

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

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

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

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

In ATLAS werden 616 met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren proefpersonen (hiv-1-RNA < 50 kopieën per ml) met virologische suppressie (gedurende ten minste 6 maanden) gerandomiseerd (1:1) en kregen de behandeling met cabotegravir plus rilpivirine of bleven de CAR-behandeling gebruiken. Proefpersonen die gerandomiseerd waren om de behandeling met cabotegravir plus rilpivirine te krijgen startten de behandeling met de orale 'lead-in'-dosis met dagelijks één tablet cabotegravir van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg gedurende ten minste 4 weken gevolgd

door behandeling met cabotegravir als injectie (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) plus rilpivirine als injectie (maand 1: injectie van 900 mg, vanaf maand 2: injectie van 600 mg) elke maand gedurende nog eens 44 weken. In ATLAS kregen respectievelijk 50%, 17% en 33% van de proefpersonen een NNRTI, PI of INI als derde geneesmiddelklasse op baseline voorafgaand aan randomisatie en dit was vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

Gepoolde gegevens

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

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

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

Het primaire eindpunt en andere uitkomsten in week 48, waaronder uitkomsten per belangrijkste baselinefactoren, voor FLAIR en ATLAS staan in de tabellen 8 en 9.

Tabel 8 Virologische uitkomsten van de gerandomiseerde behandeling in FLAIR en ATLAS na 48 weken (snapshot-analyse)

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

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.

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

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

Tabel 9 Percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml in week 48 voor belangrijkste baselinefactoren (snapshot-uitkomsten).

Baselinefactoren		Gepoolde gegevens uit FLAIR en ATLAS	
		Cabotegravir + RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ op baseline (cellen/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 tot < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geslacht	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Vrouw	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etnische afkomst	Wit	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aziatisch/Overig	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Leeftijd (jaar)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antivirale baselinetherapie bij randomisatie	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI's	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = *body mass index*

PI = proteaseremmer

INI = integraseremmer

NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

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

Week 96 FLAIR

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

Week 124 FLAIR 'Direct to Injection' vs. orale 'lead-in'

In het FLAIR-onderzoek werd een beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid uitgevoerd na 124 weken voor patiënten die ervoor kozen (in week 100) over te stappen van abacavir/dolutegravir/lamivudine op cabotegravir plus rilpivirine in de extensiefase. Proefpersonen kregen de mogelijkheid om over te stappen met of zonder orale 'lead-in'-fase, waarbij een orale 'lead-in' (OLI)-groep (n=121) en een 'direct to injection' (DTI)-groep (n=111) werden gevormd.

In week 124 was het deel proefpersonen met een hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml 0,8% en 0,9% voor respectievelijk de orale 'lead-in'- en de 'direct to injection'-groep. De percentages voor virologische suppressie (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) waren vergelijkbaar in de OLI- (93,4%) en DTI- (99,1%) groep.

Toediening om de 2 maanden

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

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

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

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

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

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

Tabel 10 Virologische uitkomsten van de gerandomiseerde behandeling in ATLAS-2M in week 48 (snapshot-analyse)

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

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.

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

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

Tabel 11 Percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van $\geq$ 50 kopieën/ml in week 48 voor belangrijkste baselinefactoren (snapshot-uitkomsten).

Baselinefactoren		Aantal hiv-1-RNA $\geq$ 50 kopieën/ml/totaal beoordeeld (%)	
		Toediening om de 2 maanden (Q8W)	Maandelijks toediening (Q4W)
CD4+-celtelling op baseline (cellen/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 tot < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geslacht	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Vrouw	5/137 (3,5)	0/143
Etnische afkomst	Wit	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Niet wit	4/152 (2,6)	0/130
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	4/101 (4,0)	0/90
	Niet zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)

Baselinefactoren		Aantal hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml/totaal beoordeeld (%)	
		Toediening om de 2 maanden (Q8W)	Maandelijks toediening (Q4W)
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Leeftijd (jaar)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 tot < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Eerdere blootstelling aan CAB/RPV	Geen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 weken	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 weken	1/126 (0,8)	0/128

BMI = *body mass index*

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

De werkzaamheidsresultaten na 96 weken komen overeen met de resultaten van het primaire eindpunt na 48 weken. Het om de 2 maanden toedienen van injecties cabotegravir plus rilpivirine is non-inferieur aan elke maand toegediend cabotegravir en rilpivirine. Het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml na 96 weken was voor cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden ($n = 522$) en cabotegravir plus rilpivirine met maandelijks toediening ($n = 523$) respectievelijk 2,1% en 1,1% (aangepast behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en met maandelijks toediening [1,0; 95%-BI: -0,6, 2,5]). Het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van < 50 kopieën/ml na 96 weken was voor cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en cabotegravir plus rilpivirine met maandelijks toediening respectievelijk 91% en 90,2% (aangepast behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en met maandelijks toediening [0,8; 95%-BI: -2,8, 4,3]).

De werkzaamheidsresultaten na 152 weken komen overeen met de resultaten van het primaire eindpunt na 48 en 96 weken. Het om de 2 maanden toedienen van injecties cabotegravir plus rilpivirine is non-inferieur aan elke maand toegediend cabotegravir en rilpivirine. In een ITT-analyse was het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml na 152 weken voor cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden ($n = 522$) en cabotegravir plus rilpivirine met maandelijks toediening ($n = 523$) respectievelijk 2,7% en 1,0% (aangepast behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en met maandelijks toediening [1,7; 95%-BI: 0,1, 3,3]). In een ITT-analyse was het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van < 50 kopieën/ml na 152 weken voor cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en cabotegravir plus rilpivirine met maandelijks toediening respectievelijk 87% en 86% (aangepast behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en met maandelijks toediening [1,5; 95%-BI: -2,6, 5,6]).

Post-hocanalyses

Multivariabele analyses van gepoolde fase 3-onderzoeken (ATLAS tot en met 96 weken, FLAIR tot en met 124 weken en ATLAS-2M tot en met 152 weken) bestudeerden de invloed van verschillende factoren op het risico van CVF. De analyse van baselinefactoren (*baseline factors analysis*, BFA) bestudeerde de virale baselinekenmerken en baselinekenmerken van deelnemers en het toedieningsschema; de multivariabele analyse (*multivariable analysis*, MVA) omvatte de

baselinefactoren evenals de voorspelde geneesmiddelconcentraties in plasma na baseline op CVF aan de hand van regressiemodellering met een variabele selectieprocedure. Na in totaal 4291 persoonsjaren was het onaangepaste CVF-incidentiecijfer 0,54 per 100 persoonsjaren; 23 CVF's werden gemeld (1,4% van de 1651 personen in deze onderzoeken).

Het BFA toonde rilpivirineresistentiemutaties aan (incidentiecijferverhouding (*incidence rate ratio*, IRR) = 21,65, $p < 0,0001$), hiv-1-subtype A6/A1 (IRR = 12,87, $p < 0,0001$) en *body mass index* (IRR = 1,09 per toename van 1 eenheid, $p = 0,04$; IRR = 3,97 voor $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,01$) die gepaard gingen met CVF. Andere variabelen, waaronder toediening Q4W of Q8W, vrouwelijk geslacht of CAB/INSTI-resistentiemutaties werden niet significant in verband gebracht met CVF. Een combinatie van ten minste 2 van de volgende belangrijkste baselinefactoren werd in verband gebracht met een verhoogd risico op CVF: rilpivirineresistentiemutaties, hiv-1-subtype A6/A1 of BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (zie tabel 12).

Tabel 12 Virologische uitkomsten per aanwezigheid van belangrijkste baselinefactoren voor rilpivirineresistentiemutaties, subtype A6/A1¹ en BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Baselinefactoren (aantal)	Virologische successen (%) ²	Bevestigd virologisch falen (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAAL (95%-betrouwbaarheidsinterval)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

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

² Op grond van het snapshot-algoritme van de FDA van RNA < 50 kopieën/ml na 48 weken voor ATLAS, na 124 weken voor FLAIR, na 152 weken voor ATLAS-2M.

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

⁴ Positieve voorspellende waarde (*Positive Predictive Value*, PPV) $< 2\%$; Negatieve voorspellende waarde (*Negative Predictive Value*, NPV) 98,5%; gevoeligheid 34,8%; specificiteit 71,9%

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; gevoeligheid 47,8%; specificiteit 96,7%

⁶ Analysedataset met alle niet-ontbrekende covariabelen voor baselinefactoren (op een totaal van 1651 personen)

Bij patiënten met ten minste twee van deze risicofactoren was het aandeel proefpersonen met een CVF hoger dan waargenomen bij patiënten met geen of één risicofactor, waarbij CVF werd geïdentificeerd bij 6/24 patiënten [25,0%, 95%-BI (9,8%, 46,7%)] behandeld met het tweemaandelijks doseringsschema en 5/33 patiënten [15,2%, 95%-BI (5,1%, 31,9%)] behandeld met het maandelijks doseringsschema.

Orale overbrugging met een andere ART

In een retrospectieve analyse van gepoolde gegevens in 3 klinische onderzoeken (FLAIR, ATLAS-2M en LATTE-2/onderzoek 200056) werden 29 proefpersonen geïnccludeerd die een orale overbrugging kregen voor een mediane duur van 59 dagen (25^e en 75^e percentiel 53-135) met een ART anders dan cabotegravir plus rilpivirine (alternatieve orale overbrugging) tijdens de behandeling met langwerkende intramusculaire (IM) injecties cabotegravir plus rilpivirine. De mediane leeftijd van de proefpersonen was 32 jaar, 14% was vrouw, 31% niet wit, 97% kreeg een behandeling op basis van een integraseremmer (INI) voor alternatieve orale overbrugging, 41% kreeg een NNRTI als onderdeel van hun alternatieve orale overbruggingsbehandeling (inclusief rilpivirine in 11/12 gevallen) en 62% kreeg een NRTI. Drie proefpersonen trokken zich terug tijdens de orale overbrugging of kort na de orale overbrugging om redenen die geen verband hielden met de veiligheid. Het merendeel van de proefpersonen ($\geq 96\%$) behield virologische suppressie (hiv-1-RNA in plasma van < 50 kopieën/ml). Tijdens de overbrugging met een alternatieve orale overbrugging en tijdens de periode na de alternatieve orale overbrugging (maximaal 2 injecties cabotegravir plus rilpivirine na de orale overbrugging) werden geen gevallen van CVF (hiv-1-RNA in plasma van ≥ 200 kopieën/ml) gezien.

Pediatrische patiënten

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK) van een langwerkende injectie cabotegravir in combinatie met een langwerkende injectie rilpivirine bij jongeren zijn beoordeeld in een nog lopend multicentrisch, open-label, niet-vergelijkend fase I/II-onderzoek, MOCHA (IMPAACT 2017).

In cohort 2 van dit onderzoek stopten 144 jongeren met virologische suppressie met hun vóór het onderzoek gebruikte cART-behandeling waarna zij behandeld werden met dagelijks één tablet cabotegravir van 30 mg en één tablet rilpivirine van 25 mg gedurende ten minste 4 weken gevolgd door om de 2 maanden cabotegravir intramusculaire injecties (maand 1 en 2: 600 mg en daarna om de 2 maanden 600 mg) en rilpivirine intramusculaire injecties (maand 1 en 2: 900 mg en daarna om de 2 maanden 900 mg).

Op baseline was de mediane leeftijd van de deelnemers 15,0 jaar, was het mediane lichaamsgewicht 48,5 kg (bereik: 35,2, 100,9), was de mediane BMI 19,5 kg/m² (bereik: 16,0, 34,3), was 51,4% van het vrouwelijk geslacht, was 98,6% niet wit en hadden 4 deelnemers een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm³.

Antivirale activiteit werd beoordeeld als een secundaire doelstelling en bij 139 van de 144 deelnemers (96,5%) (snapshot-algoritme) was na 24 weken nog sprake van virologische suppressie (hiv-1-RNA-waarde in plasma van < 50 kopieën/ml).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cabotegravir filmomhulde tabletten en suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van een hiv-1-infectie. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

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

Tabel 13 Farmacokinetische parameters na oraal cabotegravir eenmaal daags en intramusculaire startinjecties, maandelijkse injecties en injecties om de 2 maanden bij volwassen deelnemers

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

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

^b tau is toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening; 1 maand voor maandelijkse en 2 maanden voor elke twee maanden intramusculaire (IM) injecties van injecteerbare suspensie met verlengde afgifte.

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

- ^d De initiële $C_{\max}$ -injectiewaarden weerspiegelen primair de waarden na orale toediening, omdat de initiële injectie werd toegediend op dezelfde dag als de laatste orale dosis; de $AUC_{(0-\tau)}$ - en de C_{τ} -waarden weerspiegelen echter de initiële injectie. Wanneer het werd toegediend zonder OLI (DTI n=110) was de waargenomen geometrische gemiddelde (5° , 95° percentiel) $C_{\max}$ van CAB (1 week na de initiële injectie) 1,89 µg/ml (0,438, 5,69) en was de C_{τ} van CAB 1,43 µg/ml (0,403, 3,90).
- ^e De farmacokinetische parameterwaarden van injecties elke maand en om de 2 maanden weerspiegelen de gegevens in week 48.

Absorptie

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

Distributie

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

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

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

In vitro was cabotegravir geen substraat van organische aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 of organische kationtransporteiwit (OCT1).

Biotransformatie

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

orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als een glucuronidemetabooliet (75% van de urineradioactiviteit, 20% van de totale dosis).

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Polymorfismen

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

Bijzondere patiëntenpopulaties

Geslacht

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

Etnische afkomst

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

Body Mass Index (BMI)

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

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≥ 15 tot < 30 ml/min die niet gedialyseerd

werden) en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie (die niet gedialyseerd worden). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd werden.

Verminderde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische populatiesimulaties toonden geen klinisch relevante verschillen in blootstelling aan tussen adolescentie deelnemers (die ten minste 12 jaar oud waren en 35 kg of meer wogen) en met hiv-1 geïnfecteerde en niet met hiv-1 geïnfecteerde volwassen deelnemers uit het ontwikkelingsprogramma voor cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor jongeren met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg.

Tabel 14 Farmacokinetische parameters na oraal cabotegravir eenmaal daags en intramusculaire startinjecties, maandelijkse injecties en injecties om de 2 maanden bij adolescentie deelnemers in de leeftijd van 12 tot 18 jaar (≥ 35 kg)

Doseringsfase	Doseringschema	Geometrisch gemiddelde (5 ^e , 95 ^e percentiel) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Orale 'lead-in' ^c	30 mg eenmaal daags	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)
Initiële injectie ^d	600 mg IM Initiële dosis	2085 (1056, 4259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Maandelijkse injectie ^e	400 mg IM Maandelijks	3416 (2303, 5109)	5,7 (3,8, 8,9)	4,2 (2,7, 6,5)
Injectie om de 2 maanden ^e	600 mg IM Om de 2 maanden	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

^a Farmacokinetische parameterwaarden waren gebaseerd op individuele post-hoc-schattingen uit farmacokinetische populatiemodellen voor zowel een populatie van met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (n=147) met een lichaamsgewicht van 35,2-98,5 kg als een populatie van niet met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (n=62) met een lichaamsgewicht van 39,9-167 kg.

^b tau is toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening; 1 maand voor de initiële injectie en maandelijkse IM-injecties en 2 maanden voor om de 2 maanden toegediende IM-injecties van injecteerbare suspensie met verlengde afgifte.

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

^d De C_{max}-waarden van de initiële injectie weerspiegelen voornamelijk de orale toediening, omdat de initiële injectie werd toegediend op dezelfde dag als de laatste orale dosis; de AUC_(0-tau)- en C_{tau}-waarden weerspiegelen echter de initiële injectie.

^e Farmacokinetische parameterwaarden vertegenwoordigen steady-state.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

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

Onderzoeken naar reproductietoxicologie

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

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

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

Toxiciteit bij herhaalde doses

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Houdbaarheid van suspensie in de injectiespuit

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon

Niet in de vriezer bewaren.

Suspensie in de injectiespuit

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

400 mg (injectieflacon van 2 ml)

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

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

600 mg (injectieflacon van 3 ml)

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2020

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vocabria 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat cabotegravirnatrium overeenkomend met 30 mg cabotegravir.

Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vocabria-tabletten worden, in combinatie met rilpivirine-tabletten, geïndiceerd voor de kortetermijnbehandeling van een humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1)-infectie bij virologisch onderdrukte (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) volwassenen en jongeren (die ten minste 12 jaar oud zijn en ten minste 35 kg wegen) die een stabiele antiretrovirale behandeling krijgen zonder huidig of vroeger bewijs van virale resistentie voor, en geen eerder virologisch falen met middelen uit de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI)- en integraseremmer (INI)-klasse (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1) voor:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Vóór het starten van Vocabria moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zorgvuldig de patiënten selecteren die instemmen met het benodigde injectieschema voor maandelijkse toediening of toediening om de 2 maanden en moeten zij patiënten hebben geïnformeerd over het

belang van het zich houden aan de geplande toedieningsbezoeken om de virale suppressie in stand te helpen houden en om het risico op ‘virale rebound’ en mogelijke ontwikkeling van resistentie te verlagen vanwege gemiste doses (zie rubriek 4.4).

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en patiënt kunnen besluiten om cabotegravir-tabletten te gebruiken als orale ‘lead-in’ vóór de start van de injectie met cabotegravir om de verdraagbaarheid voor cabotegravir te beoordelen (zie tabel 1) of kunnen direct beginnen met de injecties cabotegravir (zie de SmPC voor cabotegravir als injectie).

Dosering

Volwassenen en jongeren (die ten minste 12 jaar oud zijn en ten minste 35 kg wegen)

Orale ‘lead-in’

Wanneer het wordt gebruikt voor orale ‘lead-in’, moeten Vocabria-tabletten samen met rilpivirine-tabletten ingenomen worden gedurende ongeveer één maand (ten minste 28 dagen) om de verdraagbaarheid voor cabotegravir en rilpivirine te beoordelen (zie rubriek 4.4). Eenmaal daags moet één tablet Vocabria 30 mg samen met één tablet rilpivirine 25 mg worden ingenomen.

Tabel 1 Aanbevolen doseringsschema

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

Orale toediening voor gemiste injecties cabotegravir

Als een patiënt van plan is een gepland injectiebezoek te missen met meer dan 7 dagen kan orale behandeling (eenmaal daags één tablet Vocabria 30 mg en één tablet rilpivirine 25 mg) worden gebruikt om maximaal 2 achtereenvolgende maandelijkse injectiebezoeken of één bezoek voor een injectie om de 2 maanden te vervangen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over orale overbrugging met een andere volledig onderdrukkende antiretrovirale behandeling (ART) (voornamelijk op basis van INI), zie rubriek 5.1. Bij een duur van de orale behandeling van langer dan twee maanden wordt een andere orale behandeling aanbevolen.

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

Gemiste doses

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

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

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht (creatinineklaring ≥ 60 tot < 90 ml/min), matig (creatinineklaring ≥ 30 tot < 60 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≥ 15 tot < 30 ml/min die niet gedialyseerd worden [zie rubriek 5.2]). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten met een terminaal nierfalen die nierfunctievervangende therapie krijgen. Omdat cabotegravir meer dan 99% gebonden is aan eiwit wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan cabotegravir verandert. Als het wordt toegediend aan een patiënt die niervervangingstherapie krijgt, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van cabotegravir.

Verminderde leverfunctie

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

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vocabria bij kinderen jonger dan 12 jaar en jongeren die minder dan 35 kg wegen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Baselinefactoren in verband met virologisch falen

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

Ernstige bijwerkingen van de huid

Zeer zelden zijn de ernstige bijwerkingen van de huid Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, gemeld in verband met toediening van cabotegravir.

Patiënten moeten op het moment van voorschrijven worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen, en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen

optreden die op deze reacties wijzen, moet onmiddellijk gestopt worden met het gebruik van cabotegravir en moet een alternatieve behandeling overwogen worden (indien van toepassing). Als de patiënt bij het gebruik van cabotegravir een ernstige reactie zoals SJS of TEN ontwikkeld heeft, mag bij die patiënt nooit opnieuw gestart worden met een behandeling met cabotegravir.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld in verband met integraseremmers, waaronder cabotegravir. Deze reacties werden gekenmerkt door rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder leverletsel. Vocabria en andere verdachte geneesmiddelen dienen direct stopgezet te worden als klachten of verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot ernstige rash of rash in combinatie met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, mondiaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, hepatitis, eosinofilie of angio-oedeem). De klinische status inclusief leveraminotransferasen moet gecontroleerd worden en passende behandeling moet worden gestart (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Hepatotoxiciteit

Hepatotoxiciteit is gemeld bij een beperkt aantal patiënten dat Vocabria kreeg met of zonder bekende al bestaande hepatische ziekte (zie rubriek 4.8). Toediening van cabotegravir als orale ‘lead-in’ werd in klinische onderzoeken gebruikt om te helpen bij het identificeren van patiënten die mogelijk risico lopen op hepatotoxiciteit.

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

Co-infectie met HBV/HCV

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

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

Interacties met geneesmiddelen

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

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

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en die een ernstige immuundeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* – CART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen en ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken.

Dergelijke reacties zijn meestal waargenomen in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingsymptomen moeten worden beoordeeld en indien nodig moet een behandeling worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunrestitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

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

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van cabotegravir

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

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

Effect van cabotegravir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

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

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

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

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

Tabel 2 Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv-1</i>		
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van de Vocabria-tabletten nodig.
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van de Vocabria-tabletten nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met rilpivirine.
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenytoïne Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabole inductoren kunnen de plasmaconcentraties van cabotegravir significant verlagen, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (bijv. magnesium, aluminium of calcium)	Cabotegravir ↓	De gelijktijdige toediening van antacidasupplementen kan de orale absorptie van cabotegravir verlagen en is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen antacida die polyvalente kationen bevatten ten minste 2 uur voor of 4 uur na oraal Vocabria toe te dienen (zie rubriek 4.4).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Rifampicine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van cabotegravir significant. Dit leidt waarschijnlijk tot verlies van therapeutisch effect. Doseringaanbevelingen voor de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine zijn niet vastgesteld en de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine kan de plasmaconcentraties van cabotegravir significant verlagen, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% Cτ ↓ 26%	Rifabutine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing nodig. Voorafgaand aan de start van de behandeling met oraal cabotegravir moet de voorschrijfinformatie voor cabotegravir injectie worden geraadpleegd met betrekking tot gelijktijdig gebruik met rifabutine.
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8%	Cabotegravir veranderde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol en levonorgestrel niet significant in klinisch relevante mate. Er is geen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn en pyrexie⁴.

De ernstige bijwerkingen van de huid SJS en TEN zijn gemeld in verband met toediening van cabotegravir (zie rubriek 4.4).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn vastgesteld voor cabotegravir en rilpivirine staan vermeld in tabel 3 per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 3 Samenvattende tabel van bijwerkingen¹

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Frequentie categorie	Bijwerkingen voor behandelingschema met Vocabria + rilpivirine
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Hypersensitiviteit*
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie Angst Abnormale dromen Insomnia
	Soms	Suïcidepoging; Suïcidale gedachten (vooral bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Somnolentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Nausea Braken Abdominale pijn ² Flatulentie Diarree
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash ³
	Soms	Urticaria* Angio-oedeem*
	Zeer zelden	Stevens-Johnson-syndroom*, toxische epidermale necrolyse*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie ⁴
	Vaak	Vermoeidheid Asthenie Malaise
Onderzoeken	Vaak	Gewicht verhoogd
	Soms	Transaminase verhoogd Bloed bilirubine verhoogd

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

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

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

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

* Zie rubriek 4.4.

Het totale veiligheidsprofiel na 96 weken en 124 weken in het FLAIR-onderzoek kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen na 48 weken, waarbij geen nieuwe veiligheidsbevindingen zijn geïdentificeerd. In de extensiefase van het FLAIR-onderzoek waarbij het CAB LA + RPV LA-schema werd gestart met 'Direct to Injection', werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld in verband met het overslaan van de orale 'lead-in'-fase (zie rubriek 5.1).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gewicht verhoogd

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

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

Veranderingen in chemische laboratoriumwaarden

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

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

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

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit de analyse na week 16 (cohort 1C, n=30) en week 24 (cohort 2, n=144) van het MOCHA-onderzoek (IMPAACT 2017) werden er bij jongeren (die ten minste 12 jaar oud waren en 35 kg of meer wogen) geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld ten opzichte van het bij volwassenen vastgestelde veiligheidsprofiel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek

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

Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale geneesmiddelen

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

In vitro resistentie

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

Onder de meervoudige mutanten werd de hoogste FC gezien bij mutanten met Q148K of Q148R. E138K/Q148H leidde tot een 0,92-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir, maar E138K/Q148R leidde tot een 12-voudige vermindering in gevoeligheid en E138K/Q148K leidde tot een 81-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. G140C/Q148R en G140S/Q148R leidden respectievelijk tot een 22- en 12-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. Hoewel N155H de gevoeligheid voor cabotegravir niet veranderde, leidde N155H/Q148R tot een 61-voudige vermindering in gevoeligheid voor cabotegravir. Andere meervoudige mutanten die

leidden tot een FC tussen 5 en 10, zijn: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) en E92Q/N155H (FC=5,3).

In-vivo-resistentie

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

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen

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

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

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

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

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

Gepoolde gegevens

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

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

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

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

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

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

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.

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

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

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

Baselinefactoren		Gepoolde gegevens uit FLAIR en ATLAS	
		Cabotegravir + RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ op baseline (cellen/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 tot < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geslacht	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Vrouw	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etnische afkomst	Wit	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aziatisch/Overig	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Leeftijd (jaar)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)

Antivirale baselinetherapie bij randomisatie	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI's	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = *body mass index*

PI = proteaseremmer

INI = integraseremmer

NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

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

Week 96 FLAIR

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

Week 124 FLAIR 'Direct to Injection' vs. orale 'lead-in'

In het FLAIR-onderzoek werd een beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid uitgevoerd na 124 weken voor patiënten die ervoor kozen (in week 100) over te stappen van abacavir/dolutegravir/lamivudine op cabotegravir plus rilpivirine in de extensiefase. Proefpersonen kregen de mogelijkheid om over te stappen met of zonder orale 'lead-in'-fase, waarbij een orale 'lead-in' (OLI)-groep (n=121) en een 'direct to injection' (DTI)-groep (n=111) werden gevormd.

In week 124 was het deel proefpersonen met een hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml 0,8% en 0,9% voor respectievelijk de orale 'lead-in'- en de 'direct to injection'-groep. De percentages voor virologische suppressie (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) waren vergelijkbaar in de OLI- (93,4%) en DTI- (99,1%) groep.

Toediening om de 2 maanden

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

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

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

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

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

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

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

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

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.

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

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

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

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

Baselinefactoren		Aantal hiv-1-RNA $\geq$ 50 kopieën/ml/totaal beoordeeld (%)	
		Toediening om de 2 maanden (Q8W)	Maandelijks toediening (Q4W)
	Vrouw	5/137 (3,5)	0/143
Etnische afkomst	Wit	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Niet wit	4/152 (2,6)	0/130
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	4/101 (4,0)	0/90
	Niet zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq$ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Leeftijd (jaar)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 tot < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Eerdere blootstelling aan CAB/RPV	Geen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 weken	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 weken	1/126 (0,8)	0/128

BMI = *body mass index*

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

De werkzaamheidsresultaten na 96 weken komen overeen met de resultaten van het primaire eindpunt na 48 weken. Het om de 2 maanden toedienen van injecties cabotegravir plus rilpivirine is non-inferieur aan elke maand toegediend cabotegravir en rilpivirine. Het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van $\geq$ 50 kopieën/ml na 96 weken was voor cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden ($n = 522$) en cabotegravir plus rilpivirine met maandelijks toediening ($n = 523$) respectievelijk 2,1% en 1,1% (aangepast behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en met maandelijks toediening [1,0; 95%-BI: -0,6, 2,5]). Het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van < 50 kopieën/ml na 96 weken was voor cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en cabotegravir plus rilpivirine met maandelijks toediening respectievelijk 91% en 90,2% (aangepast behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en met maandelijks toediening [0,8; 95%-BI: -2,8, 4,3]).

De werkzaamheidsresultaten na 152 weken komen overeen met de resultaten van het primaire eindpunt na 48 en 96 weken. Het om de 2 maanden toedienen van injecties cabotegravir plus rilpivirine is non-inferieur aan elke maand toegediend cabotegravir en rilpivirine. In een ITT-analyse was het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van $\geq$ 50 kopieën/ml na 152 weken voor cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden ($n = 522$) en cabotegravir plus rilpivirine

met maandelijkse toediening (n = 523) respectievelijk 2,7% en 1,0% (aangepast behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en met maandelijkse toediening [1,7; 95%-BI: 0,1, 3,3]). In een ITT-analyse was het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van < 50 kopieën/ml na 152 weken voor cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en cabotegravir plus rilpivirine met maandelijkse toediening respectievelijk 87% en 86% (aangepast behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine met toediening om de 2 maanden en met maandelijkse toediening [1,5; 95%-BI: -2,6, 5,6]).

Post-hocanalyses

Multivariabele analyses van gepoolde fase 3-onderzoeken (ATLAS tot en met 96 weken, FLAIR tot en met 124 weken en ATLAS-2M tot en met 152 weken) bestudeerden de invloed van verschillende factoren op het risico van CVF. De analyse van baselinefactoren (*baseline factors analysis*, BFA) bestudeerde de virale baselinekenmerken en baselinekenmerken van deelnemers en het toedieningsschema; de multivariabele analyse (*multivariable analysis*, MVA) omvatte de baselinefactoren evenals de voorspelde geneesmiddelconcentraties in plasma na baseline op CVF aan de hand van regressiemodellering met een variabele selectieprocedure. Na in totaal 4291 persoonsjaren was het onaangepaste CVF-incidentiecijfer 0,54 per 100 persoonsjaren; 23 CVF's werden gemeld (1,4% van de 1651 personen in deze onderzoeken).

Het BFA toonde rilpivirineresistentiemutaties aan (incidentiecijferverhouding (*incidence rate ratio*, IRR) = 21,65, p < 0,0001), hiv-1-subtype A6/A1 (IRR = 12,87, p < 0,0001) en *body mass index* (IRR = 1,09 per toename van 1 eenheid, p = 0,04; IRR = 3,97 voor ≥ 30 kg/m², p = 0,01) die gepaard gingen met CVF. Andere variabelen, waaronder toediening Q4W of Q8W, vrouwelijk geslacht of CAB/INSTI-resistentiemutaties werden niet significant in verband gebracht met CVF. Een combinatie van ten minste 2 van de volgende belangrijkste baselinefactoren werd in verband gebracht met een verhoogd risico op CVF: rilpivirineresistentiemutaties, hiv-1-subtype A6/A1 of BMI ≥ 30 kg/m² (zie tabel 8)

Tabel 8 Virologische uitkomsten per aanwezigheid van belangrijkste baselinefactoren voor rilpivirineresistentiemutaties, subtype A6/A1¹ en BMI ≥ 30 kg/m²

Baselinefactoren (aantal)	Virologische successen (%) ²	Bevestigd virologisch falen (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAAL (95%-betrouwbaarheidsinterval)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

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

² Op grond van het snapshot-algoritme van de FDA van RNA < 50 kopieën/ml na 48 weken voor ATLAS, na 124 weken voor FLAIR, na 152 weken voor ATLAS-2M.

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

⁴ Positieve voorspellende waarde (*Positive Predictive Value*, PPV) < 2%; Negatieve voorspellende waarde (*Negative Predictive Value*, NPV) 98,5%; gevoeligheid 34,8%; specificiteit 71,9%

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; gevoeligheid 47,8%; specificiteit 96,7%

⁶ Analysedataset met alle niet-ontbrekende covariabelen voor baselinefactoren (op een totaal van 1651 personen)

Bij patiënten met ten minste twee van deze risicofactoren was het aandeel proefpersonen met een CVF hoger dan waargenomen bij patiënten met geen of één risicofactor, waarbij CVF werd geïdentificeerd bij 6/24 patiënten [25,0%, 95%-BI (9,8%, 46,7%)] behandeld met het tweemaandelijks doseringsschema en 5/33 patiënten [15,2%, 95%-BI (5,1%, 31,9%)] behandeld met het maandelijkse doseringsschema.

Orale overbrugging met een andere ART

In een retrospectieve analyse van gepoolde gegevens in 3 klinische onderzoeken (FLAIR, ATLAS-2M en LATTE-2/onderzoek 200056) werden 29 proefpersonen geïncludeerd die een orale overbrugging kregen voor een mediane duur van 59 dagen (25^e en 75^e percentiel 53-135) met een ART anders dan

cabotegravir plus rilpivirine (alternatieve orale overbrugging) tijdens de behandeling met langwerkende intramusculaire (IM) injecties cabotegravir plus rilpivirine. De mediane leeftijd van de proefpersonen was 32 jaar, 14% was vrouw, 31% niet wit, 97% kreeg een behandeling op basis van een integraseremmer (INI) voor alternatieve orale overbrugging, 41% kreeg een NNRTI als onderdeel van hun alternatieve orale overbruggingsbehandeling (inclusief rilpivirine in 11-12 gevallen) en 62% kreeg een NRTI. Drie proefpersonen trokken zich terug tijdens de orale overbrugging of kort na de orale overbrugging om redenen die geen verband hielden met de veiligheid. Het merendeel van de proefpersonen ($\geq 96\%$) behield virologische suppressie (hiv-1-RNA in plasma van < 50 kopieën/ml). Tijdens de overbrugging met een alternatieve orale overbrugging en tijdens de periode na de alternatieve overbrugging (maximaal 2 injecties cabotegravir plus rilpivirine na de orale overbrugging) werden geen gevallen van CVF (hiv-1-RNA in plasma van ≥ 200 kopieën/ml) gezien.

Pediatrische patiënten

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK) van een langwerkende injectie cabotegravir in combinatie met een langwerkende injectie rilpivirine bij jongeren zijn beoordeeld in een nog lopend multicentrisch, open-label, niet-vergelijkend fase I/II-onderzoek, MOCHA (IMPAACT 2017).

In cohort 2 van dit onderzoek stopten 144 jongeren met virologische suppressie met hun vóór het onderzoek gebruikte cART-behandeling waarna zij behandeld werden met dagelijks één tablet cabotegravir van 30 mg en één tablet rilpivirine van 25 mg gedurende ten minste 4 weken gevolgd door om de 2 maanden cabotegravir intramusculaire injecties (maand 1 en 2: 600 mg en daarna om de 2 maanden 600 mg) en rilpivirine intramusculaire injecties (maand 1 en 2: 900 mg en daarna om de 2 maanden 900 mg).

Op baseline was de mediane leeftijd van de deelnemers 15,0 jaar, was het mediane lichaamsgewicht 48,5 kg (bereik: 35,2, 100,9), was de mediane BMI 19,5 kg/m² (bereik: 16,0, 34,3), was 51,4% van het vrouwelijk geslacht, was 98,6% niet wit en hadden 4 deelnemers een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm³.

Antivirale activiteit werd beoordeeld als een secundaire doelstelling en bij 139 van de 144 deelnemers (96,5%) (snapshot-algoritme) was na 24 weken nog sprake van virologische suppressie (hiv-1-RNA-waarde in plasma van < 50 kopieën/ml).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cabotegravir filmomhulde tabletten en suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van een hiv-1-infectie. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

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

Tabel 9 Farmacokinetische parameters na oraal cabotegravir eenmaal daags bij volwassen deelnemers

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5 ^e , 95 ^e percentiel) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•u/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)

Orale 'lead-in' ^c	30 mg eenmaal daags	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
---------------------------------	------------------------	--------------------	--------------------	-------------------

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

^b tau is toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening.

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

Absorptie

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

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

De absolute biologische beschikbaarheid van cabotegravir is niet vastgesteld.

Distributie

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

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

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

In vitro was cabotegravir geen substraat van organische aniontransportpolyptide (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 of organische kationtransporteiwit (OCT1).

Biotransformatie

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

orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als een glucuronidemetabooliet (75% van de urineradioactiviteit, 20% van de totale dosis).

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

Eliminatie

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

Polymorfismen

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

Bijzondere patiëntenpopulaties

Geslacht

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

Etnische afkomst

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

Body Mass Index (BMI)

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

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≥ 15 tot < 30 ml/min die niet gedialyseerd werden) en gematchte gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie (die niet gedialyseerd worden). Cabotegravir is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd werden.

Verminderde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische populatiesimulaties toonden geen klinisch relevante verschillen in blootstelling aan tussen adolescenten deelnemers (die ten minste 12 jaar oud waren en 35 kg of meer wogen) en met hiv-1 geïnfecteerde en niet met hiv-1 geïnfecteerde volwassen deelnemers uit het ontwikkelingsprogramma voor cabotegravir. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor jongeren met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg.

Tabel 10 Farmacokinetische parameters na oraal cabotegravir eenmaal daags bij adolescenten deelnemers in de leeftijd van 12 tot 18 jaar (≥ 35 kg)

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5 ^e , 95 ^e percentiel) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Orale 'lead-in' ^c	30 mg eenmaal daags	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

^a Farmacokinetische parameterwaarden waren gebaseerd op individuele post-hoc-schattingen uit farmacokinetische populatiemodellen voor zowel een populatie van met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (n=147) met een lichaamsgewicht van 35,2-98,5 kg als een populatie van niet met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (n=62) met een lichaamsgewicht van 39,9-167 kg.

^b tau is toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

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

Onderzoeken naar reproductietoxicologie

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

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

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

Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses cabotegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (26 weken) en apen (39 weken). Er werden

geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gezien bij ratten of apen die cabotegravir oraal kregen in doses tot respectievelijk 1000 mg/kg/dag of 500 mg/kg/dag.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Tabletomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/20/1481/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2020
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torile
Parma, 43056
Italië

Filmomhulde tabletten

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder voert een prospectief cohortonderzoek (COMBINE-2-onderzoek) uit om gegevens te verzamelen van patiënten om zo de klinische werkzaamheid, therapietrouw, duurzaamheid en gevallen waarin de behandeling werd stopgezet te beoordelen na het starten van de langdurige behandeling met cabotegravir en rilpivirine. Het onderzoek controleert ook op resistentie en respons op volgende antiretrovirale behandelingen bij patiënten die overstapten van de langdurige behandeling met cabotegravir en rilpivirine op een andere behandeling. De vergunninghouder dient jaarlijks tussentijdse onderzoeksresultaten in en de uiteindelijke onderzoeksresultaten in september 2026.	September 2026
De vergunninghouder voert gedurende vijf jaar een praktijkonderzoek naar geneesmiddelgebruik (<i>Drug Utilisation Study</i> , DUS) uit. Dit observationele cohortonderzoek is gericht op een beter begrip van de patiëntenpopulatie die behandeld wordt met een langwerkende cabotegravir-injectie en/of een langwerkende rilpivirine-injectie in de standaard klinische praktijk. Het onderzoek beoordeelt gebruikspatronen, therapietrouw en de klinische werkzaamheid na het op de markt brengen van deze behandelingen en controleert op resistentie bij gevallen van virologisch falen waarvan gegevens uit resistentietests beschikbaar zijn. De vergunninghouder dient jaarlijks tussentijdse onderzoeksresultaten in en de uiteindelijke resultaten van het DUS in september 2027.	September 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – INJECTIE VAN 400 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vocabria 400 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
cabotegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 400 mg cabotegravir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat daarnaast: mannitol, polysorbaat 20, macrogol en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Inhoud: 1 injectieflacon

1 injectieflaconadapter

1 injectiespuit

1 injectienaald

2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Hier openen

Voor intramusculair gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/20/1481/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ACHTERKAART VOOR INJECTIE VAN 400 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vocabria 400 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
cabotegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees de instructies voor gebruik voor u Vocabria klaarmaakt voor gebruik
Voor intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON – INJECTIE VAN 400 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vocabria 400 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
cabotegravir
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – INJECTIE VAN 600 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vocabria 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
cabotegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 600 mg cabotegravir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat daarnaast: mannitol, polysorbaat 20, macrogol en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Inhoud: 1 injectieflacon

1 injectieflaconadapter

1 injectiespuit

1 injectienaald

3 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Hier openen

Voor intramusculair gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/20/1481/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ACHTERKAART VOOR INJECTIE VAN 600 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vocabria 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
cabotegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees de instructies voor gebruik voor u Vocabria klaarmaakt voor gebruik
Voor intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON – INJECTIE VAN 600 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vocabria 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
cabotegravir
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS - TABLETTEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vocabria 30 mg filmomhulde tabletten
cabotegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cabotegravir (als natrium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat (zie bijsluiter)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/20/1481/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

vocabria

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLES ETIKET - TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vocabria 30 mg filmomhulde tabletten
cabotegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cabotegravir (als natrium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV

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

EU/1/20/1481/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vocabria 400 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte cabotegravir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vocabria en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vocabria en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vocabria-injectie bevat de werkzame stof cabotegravir. Cabotegravir hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die *integraseremmers (INI's)* worden genoemd.

Vocabria-injectie wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met hiv (humaan immunodeficiëntievirus) bij volwassenen en jongeren (die ten minste 12 jaar oud zijn en ten minste 35 kg wegen) die ook een ander antiretroviraal geneesmiddel krijgen dat rilpivirine wordt genoemd en bij wie de hiv-1-infectie onder controle is.

Vocabria-injecties genezen de hiv-infectie niet; ze houden de hoeveelheid virus in uw lichaam op een laag niveau. Dit helpt bij het op peil houden van het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die belangrijk zijn omdat ze uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties.

De injectie met Vocabria wordt altijd gegeven samen met een andere injectie van een antiretroviraal geneesmiddel met de naam *rilpivirine-injectie*. Lees de bijsluiter van rilpivirine voor informatie over dat middel.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U heeft weleens last gekregen van een ernstige huiduitslag, huidafschilfering, blaarvorming en/of pijnlijke zweertjes in de mond.
- U bent **allergisch (overgevoelig)** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:
 - **carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital** (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van insulsten)

- **rifampicine** of **rifapentine** (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose)

Deze geneesmiddelen kunnen namelijk invloed hebben op hoe Vocabria werkt.

➔ Als u denkt dat een van deze punten op u van toepassing is, **vertel dit dan uw arts**.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Ernstige huidreactie:

Zeer zelden zijn de ernstige huidreacties Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld in verband met dit middel. Krijgt u een van de klachten die verband houden met deze ernstige huidreacties? Stop dan onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in.

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter ('Mogelijke bijwerkingen').

Allergische reactie

Vocabria bevat cabotegravir, dit is een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een *overgevoeligheidsreactie* wordt genoemd. U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn als u Vocabria krijgt.

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Leverproblemen waaronder hepatitis B en/of C

Vertel het uw arts als u problemen met uw lever heeft of heeft gehad, waaronder hepatitis B en/of C. Uw arts kan beoordelen hoe ernstig uw leverziekte is voor hij of zij besluit of u Vocabria kunt gebruiken.

Let op belangrijke klachten

Sommige mensen die geneesmiddelen gebruiken voor hun hiv-infectie ontwikkelen andere aandoeningen, die ernstig kunnen zijn.

U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn tijdens uw gebruik van Vocabria. Deze zijn onder andere:

- verschijnselen van infecties
- verschijnselen van leverschade.

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter ('Mogelijke bijwerkingen').

Als u verschijnselen van een infectie of leverschade krijgt:

➔ **Vertel het uw arts onmiddellijk**. Gebruik geen andere geneesmiddelen voor de infectie zonder advies van uw arts.

Regelmatige afspraken zijn belangrijk

Het is belangrijk dat u **naar uw geplande afspraken komt** om uw Vocabria-injectie te krijgen, om uw hiv-infectie onder controle te krijgen en om ervoor te zorgen dat uw ziekte niet erger wordt. Neem contact op met uw arts als u erover denkt met de behandeling te stoppen. Als u laat bent voor het krijgen van uw Vocabria-injectie of als u stopt met het krijgen van Vocabria, moet u andere geneesmiddelen gebruiken voor de behandeling van uw hiv-infectie en om het risico van het ontwikkelen van virale resistentie te verlagen.

Vocabria als injectie is een langwerkend geneesmiddel. Als u met de behandeling stopt, kunnen kleine hoeveelheden cabotegravir (de werkzame stof in Vocabria) na uw laatste injectie wel 12 maanden of langer in uw lichaam aanwezig zijn. Deze kleine hoeveelheden cabotegravir beschermen u niet tegen het virus en het virus kan resistent worden. Als u maandelijkse injecties krijgt, moet u binnen één maand na uw laatste injectie met Vocabria beginnen met een andere

hiv-behandeling. En binnen twee maanden na uw laatste injectie met Vocabria als u om de twee maanden een injectie krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen die jonger zijn dan 12 jaar of door jongeren tot 18 jaar die minder dan 35 kg wegen, omdat het nog niet is onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vocabria nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken, inclusief vrij verkrijgbare geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts.

Vocabria mag niet samen met bepaalde andere geneesmiddelen **gegeven worden** (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen’ eerder in rubriek 2).

Een aantal geneesmiddelen kan de werking van Vocabria beïnvloeden of het waarschijnlijker maken dat u **bijwerkingen** krijgt. Vocabria kan ook de manier beïnvloeden waarop andere geneesmiddelen werken.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **rifabutine** (voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).
- ➔ **Vertel het uw arts of apotheker** als u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts kan besluiten dat u extra controles nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

➔ **Neem dan contact op met uw arts** voordat u een injectie met Vocabria krijgt.

Zwangerschap

- **Vocabria wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.** Zo nodig beoordeelt uw arts het voordeel voor u en het risico voor uw baby van het krijgen van injecties met Vocabria wanneer u zwanger bent. **Neem van tevoren contact op met uw arts** als u erover denkt zwanger te worden.
- Bent u zwanger geraakt? Stop dan niet met het komen naar de afspraken voor het toegediend krijgen van de Vocabria-injectie zonder dat met uw arts te bespreken.

Borstvoeding

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Het is niet bekend of de stoffen in de injectie met Vocabria in de moedermelk kunnen komen. Maar het is mogelijk dat cabotegravir nog 12 maanden na de laatste injectie Vocabria in de moedermelk kan komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt duizelig worden van Vocabria en andere bijwerkingen krijgen waardoor u minder gaat opletten.

➔ **Rijd niet en gebruik geen machines**, behalve als u zeker weet dat u geen last van deze bijwerkingen heeft.

Belangrijke informatie over enkele stoffen van Vocabria

Vocabria injectie bevat polysorbaat. Dit geneesmiddel bevat 40 mg polysorbaat in elke 2 ml dosis. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

U krijgt Vocabria **als een injectie**, één keer per maand of één keer per 2 maanden samen met nog een injectie met een geneesmiddel dat rilpivirine wordt genoemd. Uw arts vertelt u wat uw toedieningsschema is.

Een verpleegkundige of arts geeft u Vocabria via een injectie in uw bilspeer (dit wordt ook wel een *intramusculaire injectie* genoemd).

- **Als u voor het eerst start met de behandeling** met Vocabria kunnen u en uw arts besluiten om de behandeling te beginnen met tabletten cabotegravir of direct te beginnen met een injectie met Vocabria: als u besluit te beginnen met tabletten, vertelt uw arts u:
 - om ongeveer **één maand lang** eenmaal daags één tablet Vocabria van 30 mg en één tablet rilpivirine van 25 mg in te nemen
 - dat u daarna **maandelijks of om de 2 maanden injecties** krijgt.

De eerste maand met Vocabria en rilpivirine tabletten wordt de orale ‘**aanloop**’-periode genoemd. Aan de hand van deze periode kan uw arts beoordelen of u kunt verdergaan met injecties.

Injectieschema voor maandelijks toediening

Welk geneesmiddel	Wanneer	
	Eerste injectie	Vanaf de tweede injectie, elke maand
Vocabria	600 mg injectie	400 mg injectie maandelijks
Rilpivirine	900 mg injectie	600 mg injectie maandelijks

Injectieschema voor toediening om de 2 maanden

Welk geneesmiddel	Wanneer	
	Eerste en tweede injectie, met een tussenpoos van een maand	Vanaf de derde injectie, om de twee maanden
Vocabria	600 mg injectie	600 mg injectie om de 2 maanden
Rilpivirine	900 mg injectie	900 mg injectie om de 2 maanden

Als u een injectie met Vocabria mist

➔ **Neem direct contact op met uw arts** om een nieuwe afspraak te maken

Het is belangrijk dat u naar uw reguliere geplande afspraken komt om uw injectie te krijgen, om uw hiv onder controle te houden en om ervoor te zorgen dat uw ziekte niet erger wordt. Neem contact op met uw arts als u erover denkt met de behandeling te stoppen.

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u uw injectie met Vocabria niet op het gebruikelijke tijdstip kunt krijgen. Uw arts kan u aanraden in plaats daarvan Vocabria-tabletten of een andere hiv-behandeling te gebruiken tot u weer een injectie met Vocabria kunt krijgen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Het is niet waarschijnlijk dat u te veel krijgt, omdat een arts of verpleegkundige u dit geneesmiddel geeft. Vertel het de arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt.

Stop niet met het krijgen van injecties met Vocabria zonder advies van uw arts.

Blijf injecties met Vocabria krijgen zolang uw arts u dit aanraadt. Stop niet met het gebruik tenzij uw arts u dit adviseert. Als u stopt moet uw arts een andere hiv-behandeling bij u beginnen binnen één maand na uw laatste injectie met Vocabria als u maandelijks injecties krijgt en binnen twee maanden na uw laatste injectie met Vocabria als u om de twee maanden een injectie krijgt. Zo verlaagt u het risico op de ontwikkeling van virale resistentie.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in als u een van de volgende klachten krijgt:

- roodachtige, niet-verhoogde, ‘schietschijf’-achtige of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Aan deze ernstige huiduitslag kunnen koorts en griepachtige klachten voorafgaan (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse). Deze ernstige huidreacties komen zeer zelden voor (komen voor bij **minder dan 1 op de 10.000** gebruikers).

Allergische reacties

Vocabria bevat cabotegravir, dit is een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd. Deze overgevoeligheidsreacties komen soms voor (komen voor bij minder dan **1 op de 100** gebruikers).

Als u een van de volgende klachten krijgt:

- huidreactie (*huiduitslag, galbulten*)
- een hoge temperatuur (*koorts*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- pijnlijke spieren of gewrichten.

➔ **Ga onmiddellijk naar een arts.** Uw arts kan besluiten tests uit te voeren op uw lever, nieren of bloed en kan u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van Vocabria.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- hoofdpijn
- reacties op de injectieplaats. In klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen over het algemeen mild tot matig en kwamen in de loop van de tijd steeds minder vaak voor. Klachten zijn onder andere:
 - pijn (die in zeldzame gevallen gepaard kan gaan met tijdelijke moeite met lopen) en onwelbehagen, een harde zwelling of knobbel
- het heet hebben (*pyrexie*), wat binnen een week na injecties kan optreden.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers:

- depressie
- angst
- abnormale dromen
- moeite met slapen (*insomnia*)
- duizeligheid
- misselijkheid (*nausea*)
- overgeven
- maagpijn (*buikpijn*)
- winderigheid (*flatulentie*)
- diarree
- huiduitslag
- spierpijn (*myalgie*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwak gevoel (*asthenie*)
- algemeen gevoel van onwelbevinden (*malaise*)
- gewichtstoename
- reacties op de injectieplaats. In klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen over het algemeen mild tot matig en deze bijwerkingen kwamen in de loop van de tijd steeds minder vaak voor. Klachten zijn onder andere: roodheid, jeuk, zwelling, warmte, blauwe plekken (dit kan bestaan uit verkleuring of een bloedophoping onder de huid).

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 100** gebruikers:

- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten (vooral bij patiënten die eerder een depressie of geestelijke gezondheidsproblemen hebben gehad)
- allergische reactie (*hypersensitiviteit*)
- galbulten (*urticaria*)
- zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- zich slaperig voelen (*somnolentie*)
- licht gevoel in het hoofd tijdens of na een injectie. Hierdoor kunt u flauwvallen
- leverschade (verschijnselen zijn onder andere een gele verkleuring van de huid en het oogwit, verlies van eetlust, jeuk, gevoeligheid van de maag, licht gekleurde ontlasting of ongebruikelijk donkere urine)
- veranderingen die bij bloedonderzoek naar de leverfunctie te zien zijn (toename van *transaminasen* of toename van *bilirubine*)
- reacties op de injectieplaats. In klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen over het algemeen mild tot matig en deze bijwerkingen kwamen in de loop van de tijd steeds minder vaak voor. Klachten zijn onder andere: doof gevoel, minder ernstige bloeding, een abces (ophoping van pus) of cellulitis (warme plek, zwelling of roodheid).

Andere bijwerkingen die bij bloedonderzoek te zien zijn

- een toename van lipasen (een stof die wordt aangemaakt door de alvleesklier)

Andere mogelijke bijwerkingen

Mensen die Vocabria en rilpivirine gebruiken tegen hiv, kunnen andere bijwerkingen krijgen.

Pancreatitis

Als u hevige buikpijn krijgt, kan dit worden veroorzaakt door een ontsteking van uw alvleesklier (pancreatitis).

➔ **Vertel het uw arts**, zeker als de pijn zich verspreidt en erger wordt.

Verschijnselen van infecties en ontstekingen

Mensen met een gevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak afweersysteem en hebben een grotere kans op ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Wanneer deze mensen beginnen met de behandeling wordt hun afweersysteem sterker en gaat het lichaam de infecties aanvallen.

Verschijnselen van infecties en ontstekingen kunnen optreden en worden veroorzaakt door:

- oude, verborgen infecties die weer opvlammen wanneer het lichaam ze aanvalt of
- het afweersysteem valt gezond lichaamsweefsel aan (*auto-immuunziekten*).

De verschijnselen van auto-immuunziekten kunnen optreden vele maanden nadat u bent begonnen met het gebruik van het geneesmiddel voor de behandeling van uw hiv-infectie.

Verschijnselen zijn onder andere:

- **spierzwakte** en/of **spierpijn**
- **gewrichtspijn** of **zwellings**
- **zwakte** die in de handen en voeten begint en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam
- **hartkloppingen** of **trillen**
- **hyperactiviteit** (buitensporige rusteloosheid en beweging).

Als u verschijnselen van een infectie krijgt:

➔ **Vertel het uw arts onmiddellijk**. Gebruik geen andere geneesmiddelen voor de infectie zonder advies van uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de vriezer bewaren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cabotegravir.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 400 mg cabotegravir.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Mannitol (E421)

Polysorbaat 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Water voor injecties

Hoe ziet Vocabria eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cabotegravir suspensie voor injectie met verlengde afgifte wordt geleverd in een injectieflacon van bruin glas met een rubberen stop. De verpakking bevat ook 1 injectiespuit, 1 injectieflaconadapter en 1 injectienaald.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijkstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nederland

Fabrikant

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

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 ehf.
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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik voor Vocabria-injectie van 2 ml:

Overzicht

Voor een volledige dosis zijn twee injecties nodig: **VOCABRIA en rilpivirine**

2 ml cabotegravir en 2 ml rilpivirine.

Cabotegravir en rilpivirine zijn suspensies die niet meer verdund of gereconstitueerd hoeven te worden. De bereidingsstappen voor beide geneesmiddelen zijn hetzelfde. Volg deze instructies zorgvuldig op wanneer u de suspensie voor injectie klaarmaakt om lekkage te voorkomen.

Cabotegravir en rilpivirine zijn uitsluitend bestemd voor intramusculair gebruik. Beide injecties moeten in het gluteaal gebied toegediend worden.

Let op: aanbevolen wordt het ventrogluteale gebied te gebruiken. **De volgorde van toediening is niet belangrijk.**



Informatie met betrekking tot bewaren

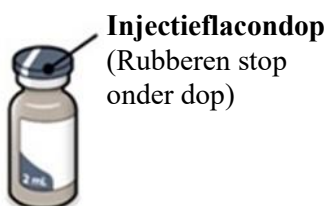
Niet in de vriezer bewaren.

Uw verpakking bevat

- 1 injectieflacon cabotegravir
- 1 injectieflaconadapter
- 1 injectiespuit
- 1 injectienaald (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 inch])

Houd rekening met de bouw van de patiënt en gebruik medische beoordeling voor de selectie van de juiste lengte van de injectienaald.

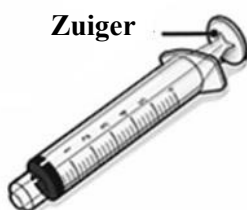
Cabotegravir injectieflacon



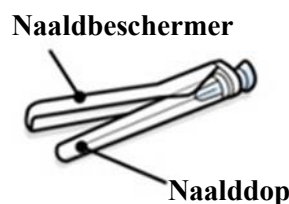
Injectieflaconadapter



Injectiespuit



Injectienaald



U heeft verder het volgende nodig:

- Niet steriele handschoenen
- 2 alcoholdoekjes
- 2 stukjes gaas
- Een geschikte naaldencontainer

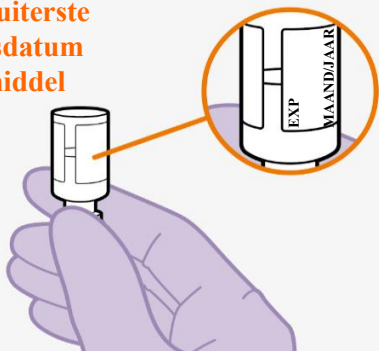
Zorg ervoor dat u de verpakking met rilpivirine bij de hand heeft voordat u begint.



Vorbereitung

1. Inspecteer de injectieflacon

**Controleer de uiterste
houdbaarheidsdatum
en het geneesmiddel**



- Controleer of de uiterste houdbaarheidsdatum niet verstreken is.
- Inspecteer de injectieflacon direct. Gebruik het product niet als u vreemde deeltjes kunt zien.

Let op: het glas van de injectieflacon met cabotegravir heeft een bruine tint.

Niet gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.

2. Wacht 15 minuten

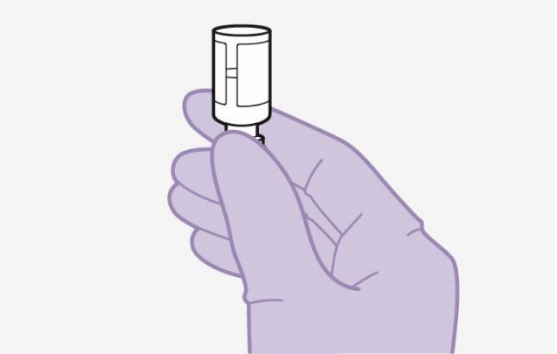
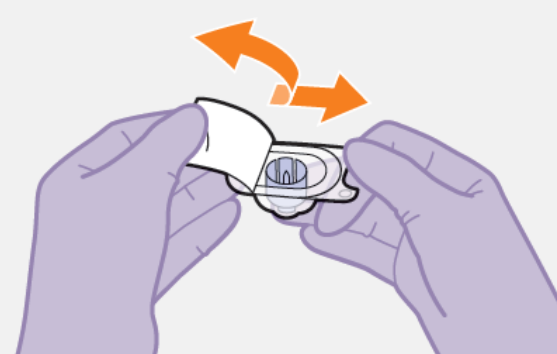


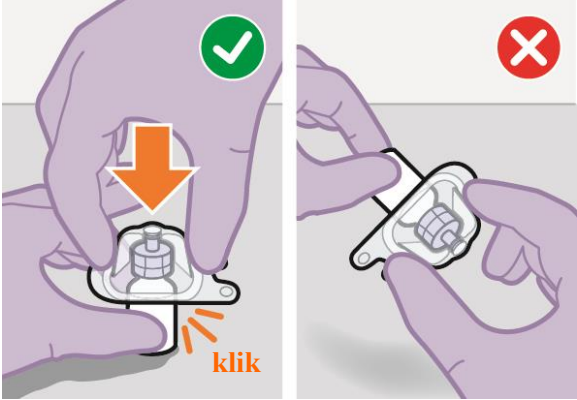
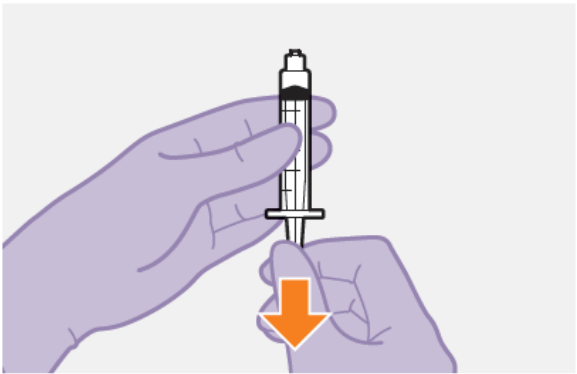
Wacht 15 minuten



- Als de verpakking in de koelkast is bewaard, haal dan de verpakking uit de koelkast en wacht ten minste 15 minuten voordat u de injectie geeft. Zo kan het geneesmiddel op kamertemperatuur komen.

3. Schud krachtig

	Houd de injectieflacon stevig vast en schud krachtig gedurende 10 seconden, zoals weergegeven.
4. Controleer de suspensie	
	- Draai de injectieflacon om en controleer de resuspensie. Die moet er uniform uitzien. Schud de injectieflacon opnieuw als de suspensie niet uniform is. - Het is ook normaal om kleine luchtbelletjes te zien. Let op: de volgorde van het klaarmaken van de injectieflacon is niet belangrijk.
5. Verwijder de dop van de injectieflacon	
	- Haal de dop van de injectieflacon. - Reinig de rubberen stop met een alcoholdoekje. Zorg ervoor dat niets in aanraking komt met de rubberen stop nadat u die heeft gereinigd.
6. Open de verpakking van de injectieflaconadapter	
	Haal de papieren achterkant van de verpakking van de injectieflaconadapter. Let op: haal de adapter niet uit de verpakking voor de volgende stap. De adapter valt er niet uit wanneer u de verpakking omdraait.
7. Bevestig de injectieflaconadapter	

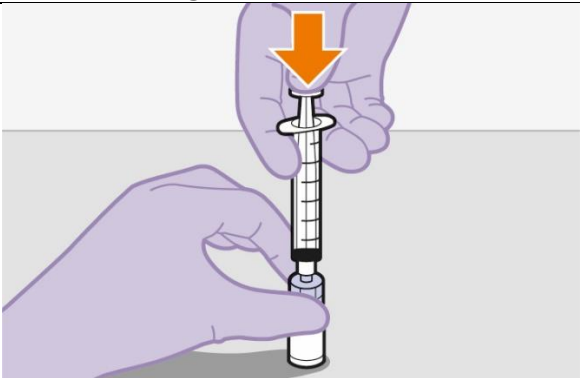
	• Plaats de injectieflacon op een vlakke ondergrond. • Druk de injectieflaconadapter recht naar beneden op de injectieflacon, zoals weergegeven. • De injectieflaconadapter moet veilig op zijn plaats klikken.
8. Til de verpakking eraf 	• Til de verpakking van de injectieflaconadapter omhoog, zoals weergegeven.
9. Maak de injectiespuit klaar 	• Haal de injectiespuit uit de verpakking. • Trek 1 ml lucht op in de injectiespuit. Hierdoor wordt het makkelijker om later de vloeistof op te trekken.

10. Bevestig de injectiespuit



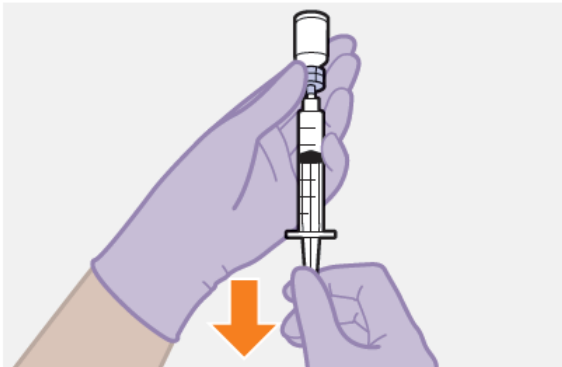
- Houd de injectieflaconadapter en injectieflacon stevig vast, zoals weergegeven.
- Draai de injectiespuit stevig op de injectieflaconadapter.

11. Duw de zuiger in



- Duw de zuiger helemaal naar beneden om de lucht in de injectieflacon te brengen.

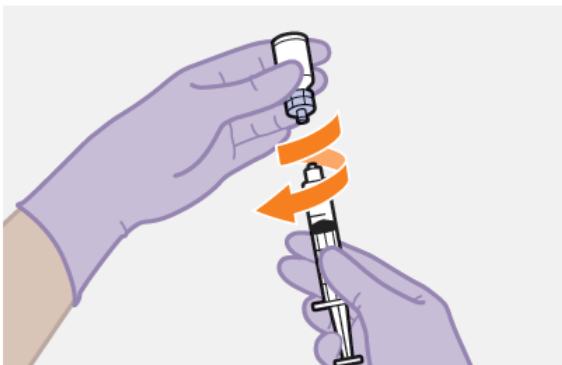
12. Trek langzaam de dosis op



- Keer de injectiespuit en injectieflacon om en trek langzaam zoveel mogelijk vloeistof op in de injectiespuit. Mogelijk is er meer vloeistof dan de dosishoeveelheid.

Let op: houd de spuit rechtop om lekkage te voorkomen.

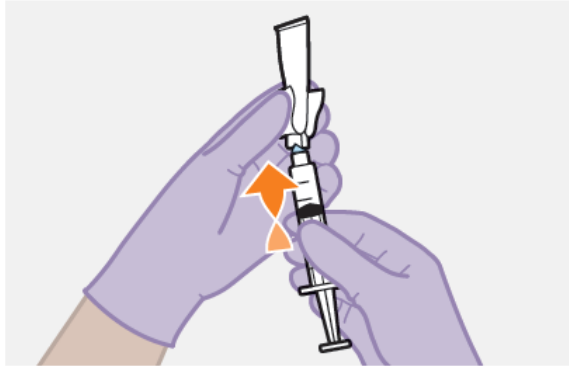
13. Schroef de injectiespuit los



- Houd de zuiger van de injectiespuit stevig op zijn plaats zoals afgebeeld om lekkage te voorkomen. Het is normaal om wat tegendruk te voelen.
- Schroef de injectiespuit van de injectieflaconadapter en houd hierbij de injectieflacon vast zoals weergegeven.

Let op: controleer of de cabotegravir suspensie er uniform uitziet en wit tot lichtroze van kleur is.

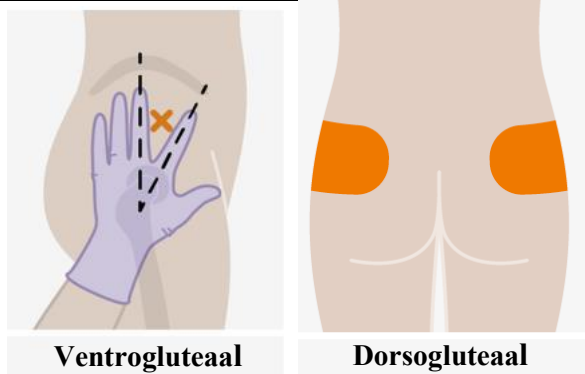
14. Bevestig de naald



- Open de verpakking van de naald gedeeltelijk om de naaldbasis bloot te leggen.
- Houd de injectiespuit rechtop en draai de injectiespuit stevig op de naald.
- Verwijder de verpakking van de naald.

Injectie

15. Bereid de injectieplaats voor

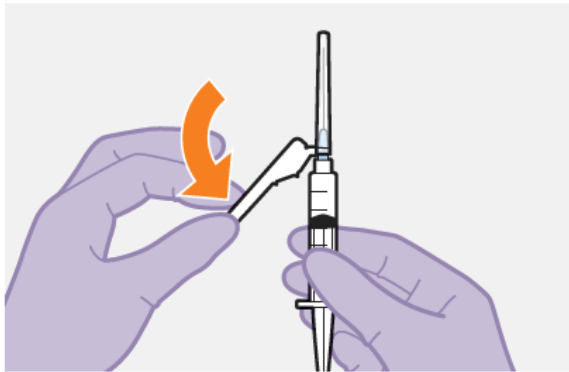


De injecties moeten in het gluteaal gebied toegediend worden.
Selecteer een van de volgende gebieden voor de injectie:

- Ventrogluteaal (aanbevolen)
- Dorsogluteaal (bovenste buitenkwadrant)

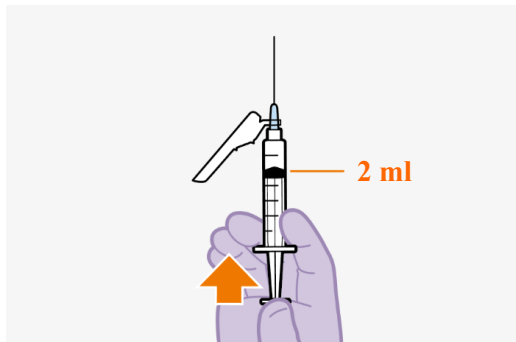
Let op: uitsluitend voor gluteaal intramusculair gebruik. **Niet** intraveneus injecteren.

16. Verwijder de dop



- Vouw de naaldbeschermer weg van de naald.
- Haal de dop van de injectienaald.

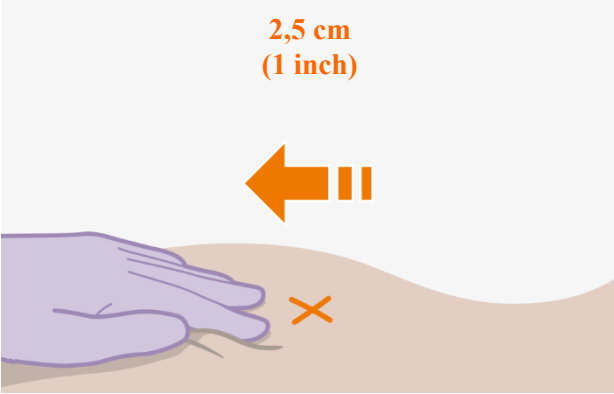
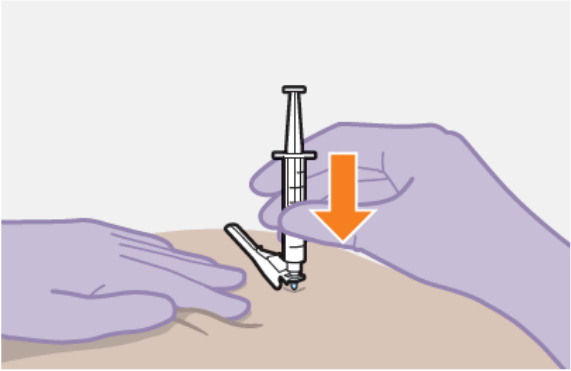
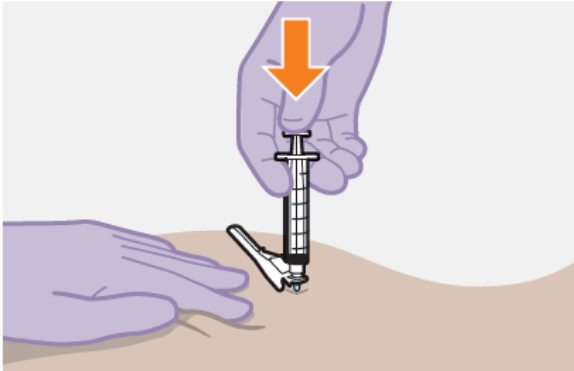
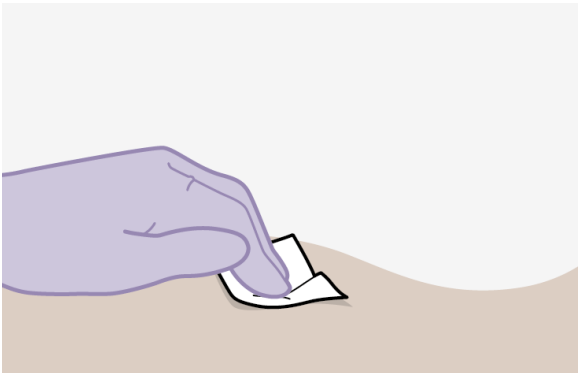
17. Verwijder extra vloeistof

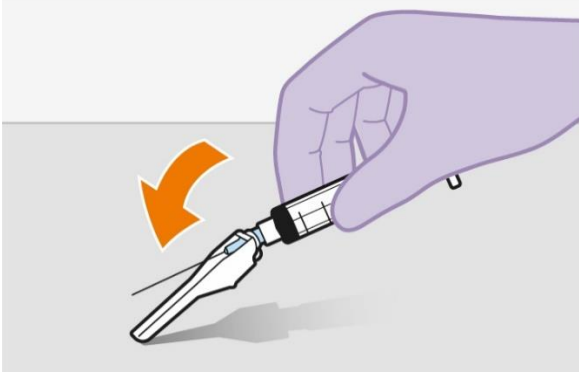
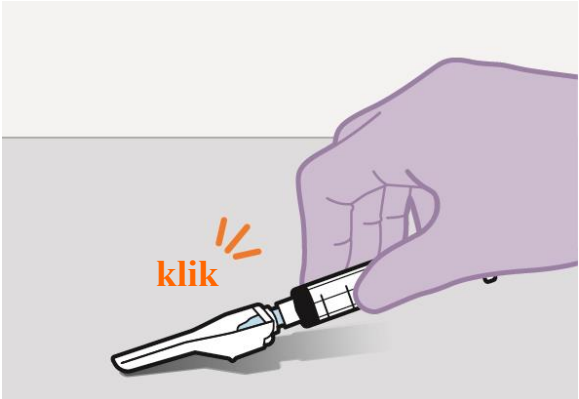


- Houd de injectiespuit vast met de naald omhoog. Duw de zuiger tot de dosis van 2 ml om extra vloeistof en eventuele luchtbelletjes te verwijderen.

Let op: reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen aan de lucht voor u verdergaat.

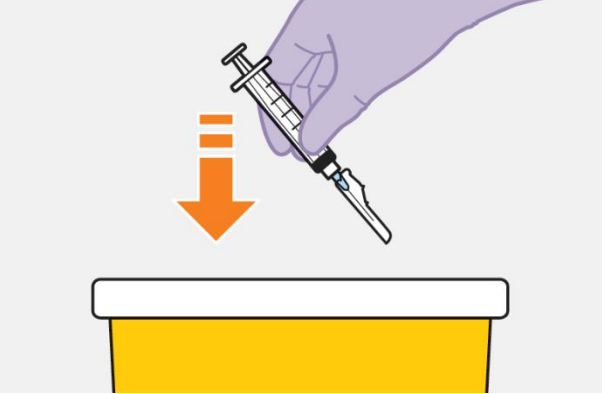
18. Trek de huid strak

	Gebruik de z-injectietechniek om het lekken van geneesmiddel van de injectieplaats zoveel mogelijk te voorkomen. • Trek de huid boven de injectieplaats stevig weg en verplaats het met ongeveer 2,5 cm (een inch). • Houd het op deze plaats voor de injectie.
19. Breng de naald in 	• Breng de naald volledig in of diep genoeg om de spier te bereiken.
20. Injecteer de dosis 	• Blijf de huid strak trekken en duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden. • Zorg ervoor dat de injectiespuit leeg is. • Trek de naald terug en laat de strakgetrokken huid direct los.
21. Controleer de injectieplaats 	• Oefen druk uit op de injectieplaats met een gaasje. • Een pleister kan worden gebruikt als er sprake is van een bloeding. Masseer het gebied niet.
22. Zorg ervoor dat de naald veilig is	

 	• Vouw de naaldbeschermer terug over de naald. • Oefen voorzichtig wat druk uit gebruikmakend van een hard oppervlak om de naaldbeschermer op de plaats vast te zetten. • De naaldbeschermer klikt wanneer die vastzit.
--	---

Na de injectie

23. Voer veilig af

	• Voer de gebruikte naalden, injectiespuiten, injectieflacons en injectieflaconadapters af volgens de plaatselijke wetgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.
---	--

Herhaal voor het 2e geneesmiddel

 Herhaal alle stappen voor het 2e geneesmiddel	Volg de stappen voor de voorbereiding en injectie van rilpivirine dat zijn eigen specifieke instructies voor gebruik heeft, als u nog niet beide geneesmiddelen heeft geïnjecteerd.
---	--

Vragen en antwoorden

1. Hoe lang kan het geneesmiddel in de injectiespuit blijven?

Zodra de suspensie is opgetrokken in de injectiespuit dient, vanuit een microbiologisch standpunt, de injectie onmiddellijk gebruikt te worden.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 2 uur bij 25°C.

2. Waarom moet ik lucht injecteren in de injectieflacon?

Het injecteren van 1 ml lucht in de injectieflacon zorgt ervoor dat het makkelijker is de dosis in de injectiespuit op te trekken.

Zonder de lucht stroomt misschien wat vloeistof onbedoeld terug in de injectieflacon, waardoor er minder in de injectiespuit zit dan de bedoeling is.

3. Maakt de volgorde waarin ik de geneesmiddelen toedien uit?

Nee, de volgorde is niet belangrijk.

4. Is het veilig om de injectieflacon sneller op kamertemperatuur te brengen als de verpakking in de koelkast bewaard is?

Het is het beste de injectieflacon op een natuurlijke manier op kamertemperatuur te laten komen. U kunt wel de warmte van uw handen gebruiken om de opwarmtijd te versnellen.

Gebruik geen andere verwarmingsmethoden.

5. Waarom wordt de ventrogluteale wijze van toediening aanbevolen?

De ventrogluteale benadering, in de gluteus medius spier, wordt aanbevolen, omdat die zich niet in de buurt van grote zenuwen en bloedvaten bevindt. Dorsogluteale toediening, in de gluteus maximus spier, is aanvaardbaar als de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hieraan de voorkeur geeft. De injectie mag op geen enkele andere plaats worden toegediend.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vocabria 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte cabotegravir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vocabria en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vocabria en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vocabria-injectie bevat de werkzame stof cabotegravir. Cabotegravir hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die *integraseremmers (INI's)* worden genoemd.

Vocabria-injectie wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met hiv (humaan immunodeficiëntievirus) bij volwassenen en jongeren (die ten minste 12 jaar oud zijn en ten minste 35 kg wegen) die ook een ander antiretroviraal geneesmiddel krijgen dat rilpivirine wordt genoemd en bij wie de hiv-1-infectie onder controle is.

Vocabria-injecties genezen de hiv-infectie niet; ze houden de hoeveelheid virus in uw lichaam op een laag niveau. Dit helpt bij het op peil houden van het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die belangrijk zijn omdat ze uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties.

De injectie met Vocabria wordt altijd gegeven samen met een andere injectie van een antiretroviraal geneesmiddel met de naam *rilpivirine-injectie*. Lees de bijsluiter van rilpivirine voor informatie over dat middel.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U heeft weleens last gekregen van een ernstige huiduitslag, huidafschilfering, blaarvorming en/of pijnlijke zweertjes in de mond.
- U bent **allergisch (overgevoelig)** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:
 - **carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital** (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van insulsten).

- **rifampicine** of **rifapentine** (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).

Deze geneesmiddelen kunnen namelijk invloed hebben op hoe Vocabria werkt.

➔ Als u denkt dat een van deze punten op u van toepassing is, **vertel dit dan uw arts**.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Ernstige huidreactie:

Zeer zelden zijn de ernstige huidreacties Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld in verband met dit middel. Krijgt u een van de klachten die verband houden met deze ernstige huidreacties? Stop dan onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in.

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter ('Mogelijke bijwerkingen').

Allergische reactie

Vocabria bevat cabotegravir, dit is een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een *overgevoeligheidsreactie* wordt genoemd. U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn als u Vocabria krijgt.

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Leverproblemen waaronder hepatitis B en/of C

Vertel het uw arts als u problemen met uw lever heeft of heeft gehad, waaronder hepatitis B en/of C. Uw arts kan beoordelen hoe ernstig uw leverziekte is voor hij of zij besluit of u Vocabria kunt gebruiken.

Let op belangrijke klachten

Sommige mensen die geneesmiddelen gebruiken voor hun hiv-infectie ontwikkelen andere aandoeningen, die ernstig kunnen zijn.

U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn tijdens uw gebruik van Vocabria. Deze zijn onder andere:

- verschijnselen van infecties
- verschijnselen van leverschade.

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter ('Mogelijke bijwerkingen').

Als u verschijnselen van een infectie of leverschade krijgt:

➔ **Vertel het uw arts onmiddellijk**. Gebruik geen andere geneesmiddelen voor de infectie zonder advies van uw arts.

Regelmatige afspraken zijn belangrijk

Het is belangrijk dat u **naar uw geplande afspraken komt** om uw Vocabria-injectie te krijgen, om uw hiv-infectie onder controle te krijgen en om ervoor te zorgen dat uw ziekte niet erger wordt. Neem contact op met uw arts als u erover denkt met de behandeling te stoppen. Als u laat bent voor het krijgen van uw Vocabria-injectie of als u stopt met het krijgen van Vocabria, moet u andere geneesmiddelen gebruiken voor de behandeling van uw hiv-infectie en om het risico van het ontwikkelen van virale resistentie te verlagen.

Vocabria als injectie is een langwerkend geneesmiddel. Als u met de behandeling stopt, kunnen kleine hoeveelheden cabotegravir (de werkzame stof in Vocabria) na uw laatste injectie wel 12 maanden of langer in uw lichaam aanwezig zijn. Deze kleine hoeveelheden cabotegravir beschermen u niet tegen het virus en het virus kan resistent worden. Als u maandelijkse injecties krijgt, moet u binnen één maand na uw laatste injectie met Vocabria beginnen met een andere

hiv-behandeling. En binnen twee maanden na uw laatste injectie met Vocabria als u om de twee maanden een injectie krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen die jonger zijn dan 12 jaar of door jongeren tot 18 jaar die minder dan 35 kg wegen, omdat het nog niet is onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vocabria nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken, inclusief vrij verkrijgbare geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts.

Vocabria mag niet samen met bepaalde andere geneesmiddelen **gegeven worden** (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen’ eerder in rubriek 2).

Een aantal geneesmiddelen kan de werking van Vocabria beïnvloeden of het waarschijnlijker maken dat u **bijwerkingen** krijgt. Vocabria kan ook de manier beïnvloeden waarop andere geneesmiddelen werken.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **rifabutine** (voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).
- ➔ **Vertel het uw arts of apotheker** als u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts kan besluiten dat u extra controles nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

➔ **Neem dan contact op met uw arts** voordat u een injectie met Vocabria krijgt

Zwangerschap

- **Vocabria wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.** Zo nodig beoordeelt uw arts het voordeel voor u en het risico voor uw baby van het krijgen van injecties met Vocabria wanneer u zwanger bent. **Neem van tevoren contact op met uw arts** als u erover denkt zwanger te worden.
- Bent u zwanger geraakt? Stop dan niet met het komen naar de afspraken voor het toegediend krijgen van de Vocabria-injectie zonder dat met uw arts te bespreken.

Borstvoeding

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Het is niet bekend of de stoffen in de injectie met Vocabria in de moedermelk kunnen komen. Maar het is mogelijk dat cabotegravir nog 12 maanden na de laatste injectie Vocabria in de moedermelk kan komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt duizelig worden van Vocabria en andere bijwerkingen krijgen waardoor u minder gaat opletten.

➔ **Rijd niet en gebruik geen machines**, behalve als u zeker weet dat u geen last van deze bijwerkingen heeft.

Belangrijke informatie over enkele stoffen van Vocabria

Vocabria injectie bevat polysorbaat. Dit geneesmiddel bevat 60 mg polysorbaat in elke 3 ml dosis. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

U krijgt Vocabria **als een injectie**, één keer per maand of één keer per 2 maanden samen met nog een injectie met een geneesmiddel dat rilpivirine wordt genoemd. Uw arts vertelt u wat uw toedieningsschema is.

Een verpleegkundige of arts geeft u Vocabria via een injectie in uw bilspier (dit wordt ook wel een *intramusculaire injectie* genoemd).

Als u voor het eerst start met de behandeling met Vocabria kunnen u en uw arts besluiten om de behandeling te beginnen met Vocabria tabletten of direct te beginnen met een injectie met Vocabria:

- als u besluit te beginnen met tabletten, vertelt uw arts u:
 - om ongeveer **één maand lang** eenmaal daags één tablet Vocabria van 30 mg en één tablet rilpivirine van 25 mg in te nemen
 - dat u daarna **maandelijks of om de 2 maanden injecties** krijgt.

De eerste maand met Vocabria en rilpivirine tabletten wordt de orale ‘**aanloop**’-periode genoemd. Aan de hand van deze periode kan uw arts beoordelen of u kunt verdergaan met injecties.

Injectieschema voor maandelijks toediening

Welk geneesmiddel	Wanneer	
	Eerste injectie	Vanaf de tweede injectie, elke maand
Vocabria	600 mg injectie	400 mg injectie maandelijks
Rilpivirine	900 mg injectie	600 mg injectie maandelijks

Injectieschema voor toediening om de 2 maanden

Welk geneesmiddel	Wanneer	
	Eerste en tweede injectie, met een tussenpoos van een maand	Vanaf de derde injectie, om de twee maanden
Vocabria	600 mg injectie	600 mg injectie om de 2 maanden
Rilpivirine	900 mg injectie	900 mg injectie om de 2 maanden

Als u een injectie met Vocabria mist

➔ **Neem direct contact op met uw arts** om een nieuwe afspraak te maken

Het is belangrijk dat u naar uw reguliere geplande afspraken komt om uw injectie te krijgen, om uw hiv onder controle te houden en om ervoor te zorgen dat uw ziekte niet erger wordt. Neem contact op met uw arts als u erover denkt met de behandeling te stoppen.

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u uw injectie met Vocabria niet op het gebruikelijke tijdstip kunt krijgen. Uw arts kan u aanraden in plaats daarvan Vocabria-tabletten of een andere hiv-behandeling te gebruiken tot u weer een injectie met Vocabria kunt krijgen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Het is niet waarschijnlijk dat u te veel krijgt, omdat een arts of verpleegkundige u dit geneesmiddel geeft. Vertel het de arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt.

Stop niet met het krijgen van injecties met Vocabria zonder advies van uw arts.

Blijf injecties met Vocabria krijgen zolang uw arts u dit aanraadt. Stop niet met het gebruik tenzij uw arts u dit adviseert. Als u stopt moet uw arts een andere hiv-behandeling bij u beginnen binnen één maand na uw laatste injectie met Vocabria als u maandelijkse injecties krijgt en binnen twee maanden na uw laatste injectie met Vocabria als u om de twee maanden een injectie krijgt. Zo verlaagt u het risico op de ontwikkeling van virale resistentie.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in als u een van de volgende klachten krijgt:

- roodachtige, niet-verhoogde, ‘schietschijf’-achtige of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Aan deze ernstige huiduitslag kunnen koorts en griepachtige klachten voorafgaan (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse). Deze ernstige huidreacties komen zeer zelden voor (komen voor bij **minder dan 1 op de 10.000** gebruikers).

Allergische reacties

Vocabria bevat cabotegravir, dit is een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd. Deze overgevoeligheidsreacties komen soms voor (komen voor bij **minder dan 1 op de 100** gebruikers).

Als u een van de volgende klachten krijgt:

- huidreactie (*huiduitslag, galbulten*)
- een hoge temperatuur (*koorts*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- pijnlijke spieren of gewrichten.

➔ **Ga onmiddellijk naar een arts.** Uw arts kan besluiten tests uit te voeren op uw lever, nieren of bloed en kan u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van Vocabria.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- hoofdpijn
- reacties op de injectieplaats. In klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen over het algemeen mild tot matig en kwamen in de loop van de tijd steeds minder vaak voor. Klachten zijn onder andere:
 - pijn (die in zeldzame gevallen gepaard kan gaan met tijdelijke moeite met lopen) en onwelbehagen, een harde zwelling of knobbel
- het heet hebben (*pyrexie*), wat binnen een week na injecties kan optreden.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers:

- depressie
- angst
- abnormale dromen
- moeite met slapen (*insomnia*)
- duizeligheid
- misselijkheid (*nausea*)
- overgeven
- maagpijn (*buikpijn*)
- winderigheid (*flatulentie*)
- diarree
- huiduitslag
- spierpijn (*myalgie*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwak gevoel (*asthenie*)
- algemeen gevoel van onwelbevinden (*malaise*)
- gewichtstoename
- reacties op de injectieplaats. In klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen over het algemeen mild tot matig en deze bijwerkingen kwamen in de loop van de tijd steeds minder vaak voor. Klachten zijn onder andere: roodheid, jeuk, zwelling, warmte, blauwe plekken (dit kan bestaan uit verkleuring of een bloedophoping onder de huid).

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 100** gebruikers:

- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten (vooral bij patiënten die eerder een depressie of geestelijke gezondheidsproblemen hebben gehad)
- allergische reactie (*hypersensitiviteit*)
- galbulten (*urticaria*)
- zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- zich slaperig voelen (*somnolentie*)
- licht gevoel in het hoofd tijdens of na een injectie. Hierdoor kunt u flauwvallen
- leverschade (verschijnselen zijn onder andere een gele verkleuring van de huid en het oogwit, verlies van eetlust, jeuk, gevoeligheid van de maag, licht gekleurde ontlasting of ongebruikelijk donkere urine)
- veranderingen die bij bloedonderzoek naar de leverfunctie te zien zijn (toename van *transaminasen* of toename van *bilirubine*)
- reacties op de injectieplaats. In klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen over het algemeen mild tot matig en deze bijwerkingen kwamen in de loop van de tijd steeds minder vaak voor. Klachten zijn onder andere: doof gevoel, minder ernstige bloeding, een abces (ophoping van pus) of cellulitis (warme plek, zwelling of roodheid).

Andere bijwerkingen die bij bloedonderzoek te zien zijn

- een toename van lipasen (een stof die wordt aangemaakt door de alvleesklier)

Andere mogelijke bijwerkingen

Mensen die Vocabria en rilpivirine gebruiken tegen hiv, kunnen andere bijwerkingen krijgen.

Pancreatitis

Als u hevige buikpijn krijgt, kan dit worden veroorzaakt door een ontsteking van uw alvleesklier (pancreatitis).

➔ **Vertel het uw arts**, zeker als de pijn zich verspreidt en erger wordt.

Verschyjnselen van infecties en ontstekingen

Mensen met een gevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak afweersysteem en hebben een grotere kans op ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Wanneer deze mensen beginnen met de behandeling wordt hun afweersysteem sterker en gaat het lichaam de infecties aanvallen.

Verschyjnselen van infecties en ontstekingen kunnen optreden en worden veroorzaakt door:

- oude, verborgen infecties die weer opvlammen wanneer het lichaam ze aanvalt of
- het afweersysteem valt gezond lichaamsweefsel aan (*auto-immuunziekten*).

De verschyjnselen van auto-immuunziekten kunnen optreden vele maanden nadat u bent begonnen met het gebruik van het geneesmiddel voor de behandeling van uw hiv-infectie.

Verschyjnselen zijn onder andere:

- **spierzwakte** en/of **spierpijn**
- **gewrichtspijn** of **zwellling**
- **zwakte** die in de handen en voeten begint en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam
- **hartkloppingen** of **trillen**
- **hyperactiviteit** (buitensporige rusteloosheid en beweging).

Als u verschyjnselen van een infectie krijgt:

➔ **Vertel het uw arts onmiddellijk.** Gebruik geen andere geneesmiddelen voor de infectie zonder advies van uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de vriezer bewaren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cabotegravir.

Elke injectieflacon van 3 ml bevat 600 mg cabotegravir.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Mannitol (E421)

Polysorbaat 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Water voor injecties

Hoe ziet Vocabria eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cabotegravir suspensie voor injectie met verlengde afgifte wordt geleverd in een injectieflacon van bruin glas met een rubberen stop. De verpakking bevat ook 1 injectiespuit, 1 injectieflaconadapter en 1 injectienaald.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijkstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nederland

Fabrikant

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torile

Parma, 43056

Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik voor Vocabria-injectie van 3 ml:

Overzicht

Voor een volledige dosis zijn twee injecties nodig: **VOCABRIA en rilpivirine**

3 ml cabotegravir en 3 ml rilpivirine.

Cabotegravir en rilpivirine zijn suspensies die niet meer verdund of gereconstitueerd hoeven te worden. De bereidingsstappen voor beide geneesmiddelen zijn hetzelfde. Volg deze instructies zorgvuldig op wanneer u de suspensie voor injectie klaarmaakt om lekkage te voorkomen.

Cabotegravir en rilpivirine zijn uitsluitend bestemd voor intramusculair gebruik. Beide injecties moeten in het gluteaal gebied toegediend worden.

Let op: aanbevolen wordt het ventrogluteale gebied te gebruiken. **De volgorde van toediening is niet belangrijk.**



Informatie met betrekking tot bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Uw verpakking bevat

- 1 injectieflacon cabotegravir
- 1 injectieflaconadapter
- 1 injectiespuit
- 1 injectienaald (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 inch])

Houd rekening met de bouw van de patiënt en gebruik medische beoordeling voor de selectie van de juiste lengte van de injectienaald.

Cabotegravir injectieflacon

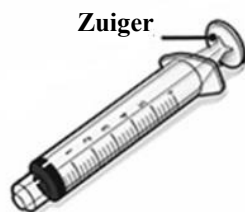


Injectieflacon dop
(Rubberen stop
onder dop)

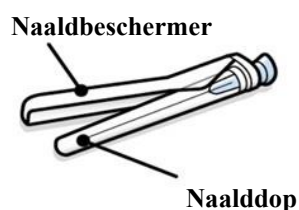
Injectieflaconadapter



Injectiespuit



Injectienaald



U heeft verder het volgende nodig:

- Niet steriele handschoenen
- 2 alcoholdoekjes
- 2 stukjes gaas
- Een geschikte naaldencontainer
Zorg ervoor dat u de verpakking met rilpivirine bij de hand heeft voordat u begint.

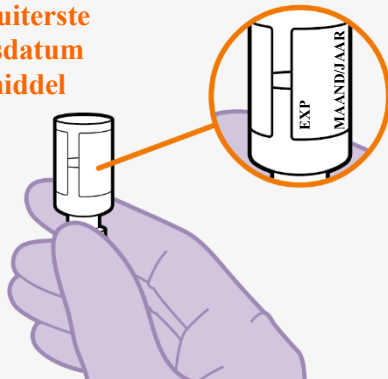
+ 1 verpakking rilpivirine 3 ml



Vorbereitung

1. Inspecteer de injectieflacon

Controleer de uiterste
houdbaarheidsdatum
en het geneesmiddel



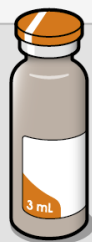
- Controleer of de uiterste houdbaarheidsdatum niet verstreken is.
- Inspecteer de injectieflacon direct. Gebruik het product niet als u vreemde deeltjes kunt zien.

Let op: het glas van de injectieflacon met cabotegravir heeft een bruine tint.
Niet gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.

2. Wacht 15 minuten

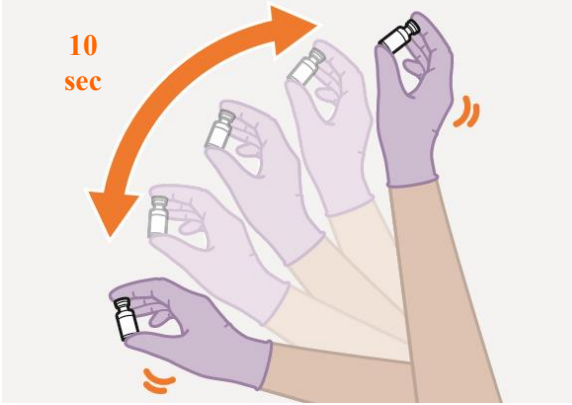
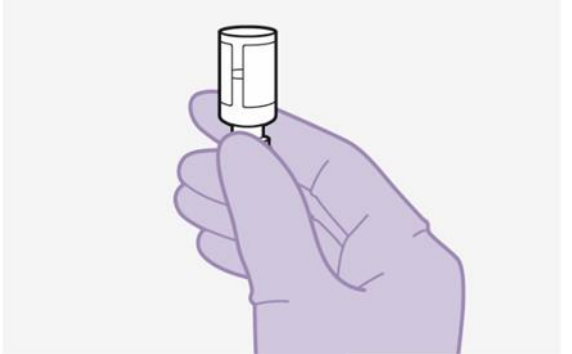


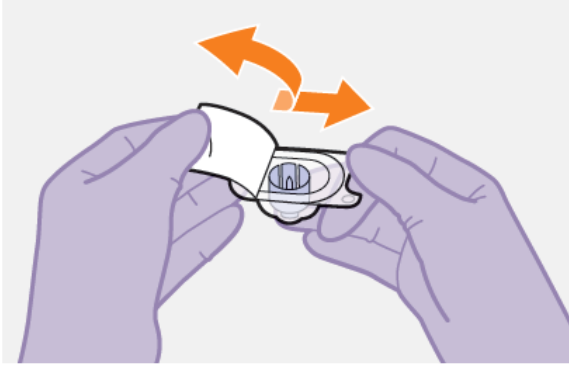
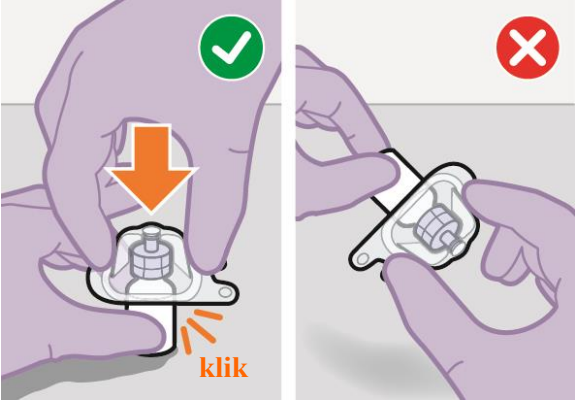
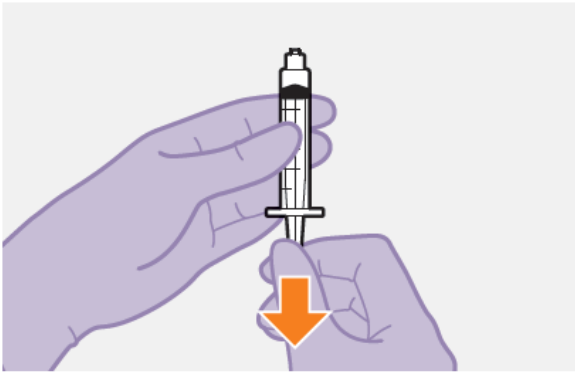
Wacht 15 minuten



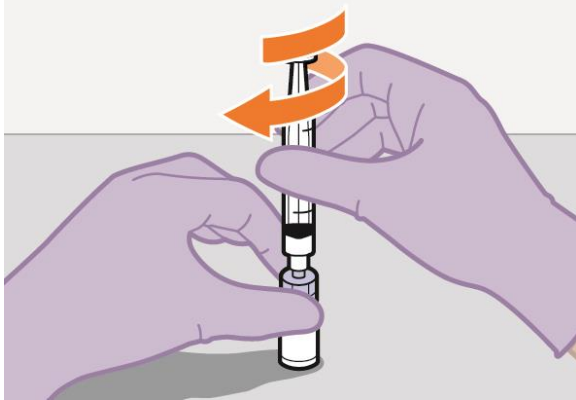
- Als de verpakking in de koelkast is bewaard, haal dan de verpakking uit de koelkast en wacht ten minste 15 minuten voordat u de injectie geeft. Zo kan het geneesmiddel op kamertemperatuur komen.

3. Schud krachtig

	Houd de injectieflacon stevig vast en schud krachtig gedurende 10 seconden, zoals weergegeven.
4. Controleer de suspensie	
	- Draai de injectieflacon om en controleer de resuspensie. Die moet er uniform uitzien. Schud de injectieflacon opnieuw als de suspensie niet uniform is. - Het is ook normaal om kleine luchtbelllen te zien. Let op: de volgorde van het klaarmaken van de injectieflacon is niet belangrijk.
5. Verwijder de dop van de injectieflacon	
	- Haal de dop van de injectieflacon. - Reinig de rubberen stop met een alcoholdoekje. Zorg ervoor dat niets in aanraking komt met de rubberen stop nadat u die heeft gereinigd.
6. Open de verpakking van de injectieflaconadapter	

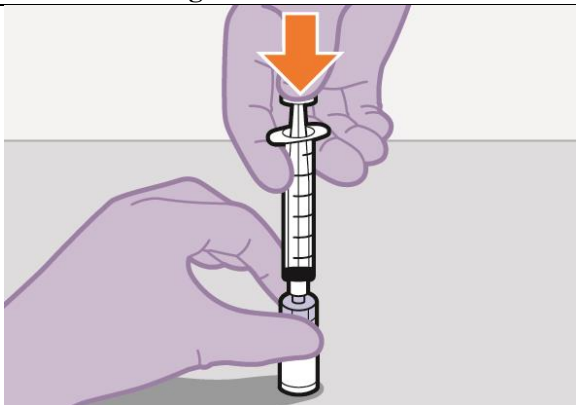
	• Haal de papieren achterkant van de verpakking van de injectieflaconadapter. Let op: haal de adapter niet uit de verpakking voor de volgende stap. De adapter valt er niet uit wanneer u de verpakking omdraait.
7. Bevestig de injectieflaconadapter	
	• Plaats de injectieflacon op een vlakke ondergrond. • Druk de injectieflaconadapter recht naar beneden op de injectieflacon, zoals weergegeven. • De injectieflaconadapter moet veilig op zijn plaats klikken.
8. Til de verpakking eraf	
	• Til de verpakking van de injectieflaconadapter omhoog, zoals weergegeven.
9. Maak de injectiespuit klaar	
	• Haal de injectiespuit uit de verpakking. • Trek 1 ml lucht op in de injectiespuit. Hierdoor wordt het makkelijker om later de vloeistof op te trekken.

10. Bevestig de injectiespuit



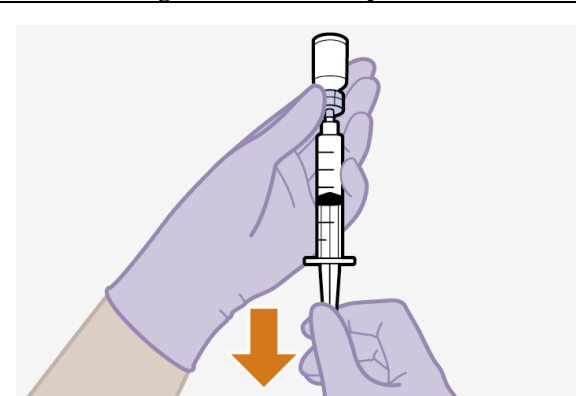
- Houd de injectieflaconadapter en injectieflacon stevig vast, zoals weergegeven.
- Draai de injectiespuit stevig op de injectieflaconadapter.

11. Duw de zuiger in



- Duw de zuiger helemaal naar beneden om de lucht in de injectieflacon te brengen.

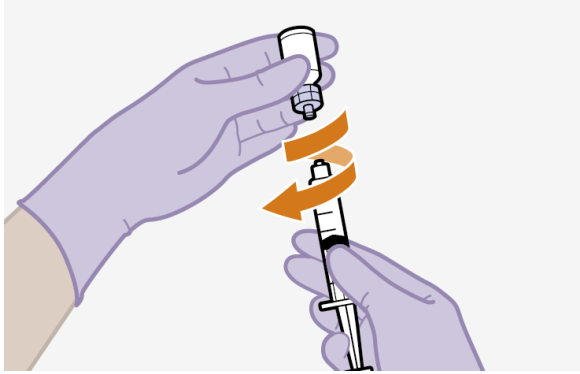
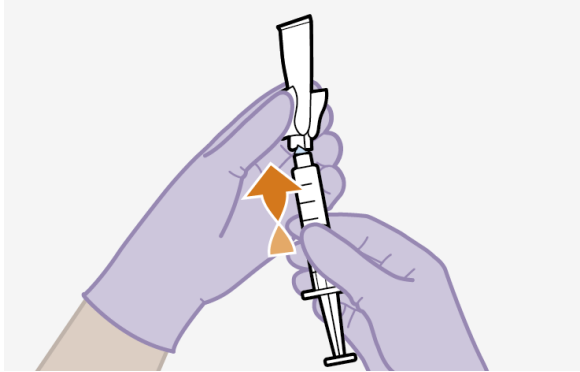
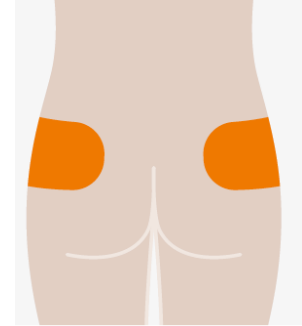
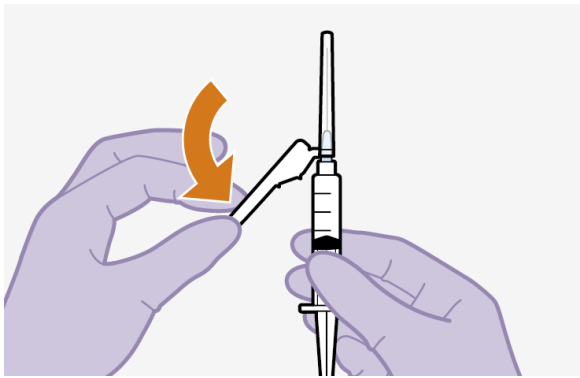
12. Trek langzaam de dosis op

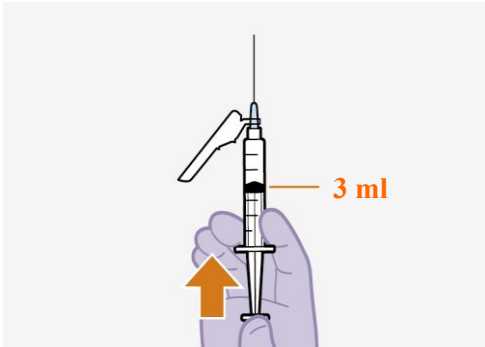
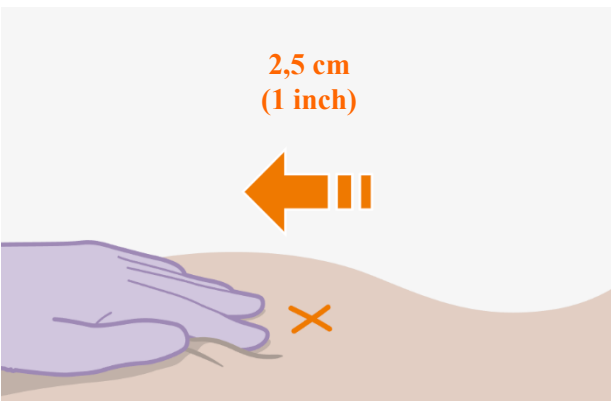
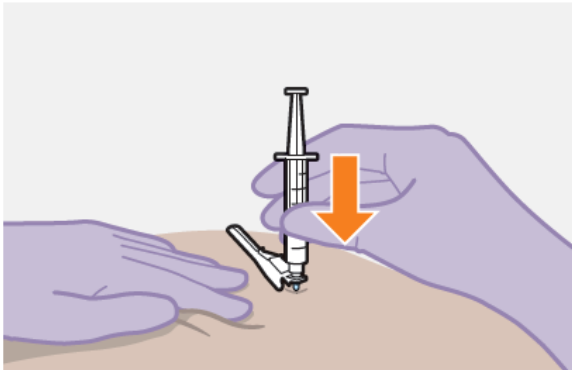
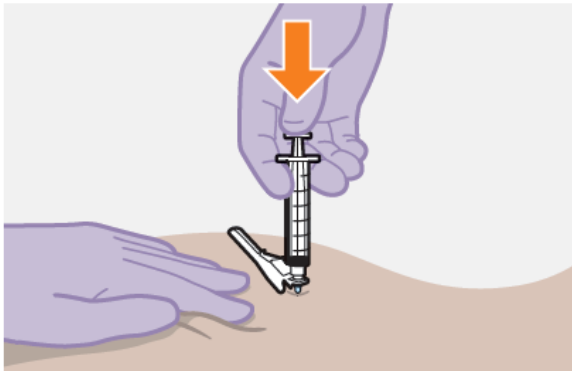


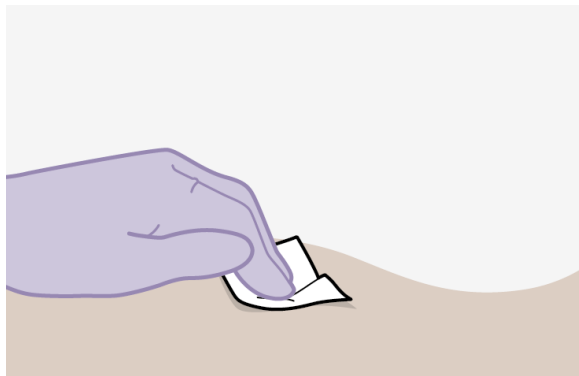
- Keer de injectiespuit en injectieflacon om en trek langzaam zoveel mogelijk vloeistof op in de injectiespuit. Mogelijk is er meer vloeistof dan de dosishoeveelheid.

Let op: houd de spuit rechtop om lekkage te voorkomen.

13. Schroef de injectiespuit los

	• Houd de zuiger van de injectiespuit stevig op zijn plaats zoals afgebeeld om lekkage te voorkomen. Het is normaal om wat tegendruk te voelen. • Schroef de injectiespuit van de injectieflaconadapter en houd hierbij de injectieflacon vast zoals weergegeven. Let op: controleer of de cabotegravir suspensie er uniform uit ziet en wit tot lichtroze van kleur is.
14. Bevestig de naald 	• Open de verpakking van de naald gedeeltelijk om de naaldbasis bloot te leggen. • Houd de injectiespuit rechtop en draai de injectiespuit stevig op de naald. • Verwijder de verpakking van de naald.
Injectie	
15. Bereid de injectieplaats voor  Ventrogluteaal  Dorsogluteaal	De injecties moeten in het gluteaal gebied toegediend worden. Selecteer een van de volgende gebieden voor de injectie: • Ventrogluteaal (aanbevolen) • Dorsogluteaal (bovenste buitenkwadrant) Let op: uitsluitend voor gluteaal intramusculair gebruik. Niet intraveneus injecteren.
16. Verwijder de dop 	• Vouw de naaldbeschermer weg van de naald. • Haal de dop van de injectienaald.
17. Verwijder extra vloeistof	

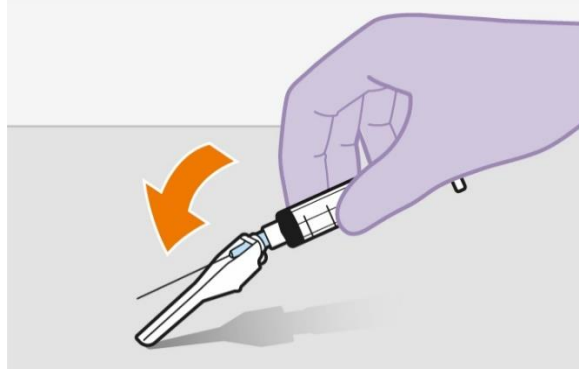
	• Houd de injectiespuit vast met de naald omhoog. Duw de zuiger tot de dosis van 3 ml om extra vloeistof en eventuele luchtbelletjes te verwijderen. Let op: reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen aan de lucht voor u verdergaat.
18. Trek de huid strak 	Gebruik de z-injectietechniek om het lekken van geneesmiddel van de injectieplaats zoveel mogelijk te voorkomen. • Trek de huid boven de injectieplaats stevig weg en verplaats het met ongeveer 2,5 cm (een inch). • Houd het op deze plaats voor de injectie.
19. Breng de naald in 	• Breng de naald volledig in of diep genoeg om de spier te bereiken.
20. Injecteer de dosis 	• Blijf de huid strak trekken en duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden. • Zorg ervoor dat de injectiespuit leeg is. • Trek de naald terug en laat de strakgetrokken huid direct los.
21. Controleer de injectieplaats	



- Oefen druk uit op de injectieplaats met een gaasje.
- Een pleister kan worden gebruikt als er sprake is van een bloeding.

Masseer het gebied **niet.**

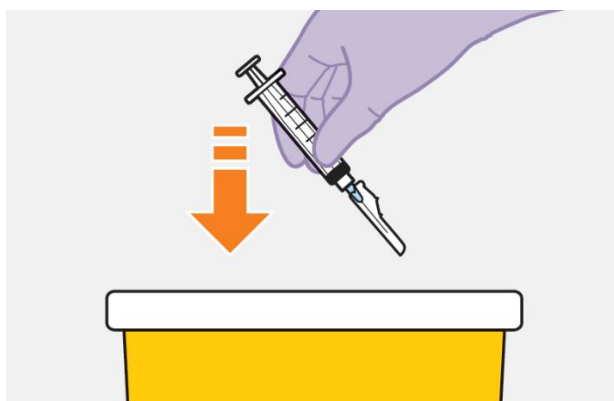
22. Zorg ervoor dat de naald veilig is



- Vouw de naaldbeschermter terug over de naald.
- Oefen voorzichtig wat druk uit gebruik makend van een hard oppervlak om de naaldbeschermter op de plaats vast te zetten.
- De naaldbeschermter klikt wanneer die vastzit.

Na de injectie

23. Voer veilig af



- Voer de gebruikte naalden, injectiespuiten, injectieflacons en injectieflaconadapters af volgens de plaatselijke wetgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.

Herhaal voor het 2e geneesmiddel

 Herhaal alle stappen voor het 2e geneesmiddel	Volg de stappen voor de voorbereiding en injectie van rilpivirine dat zijn eigen specifieke instructies voor gebruik heeft, als u nog niet beide geneesmiddelen heeft geïnjecteerd.
Vragen en antwoorden 1. Hoelang kan het geneesmiddel in de injectiespuit blijven? Zodra de suspensie is opgetrokken in de injectiespuit dient, vanuit een microbiologisch standpunt, de injectie onmiddellijk gebruikt te worden. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 2 uur bij 25°C. 2. Waarom moet ik lucht injecteren in de injectieflacon? Het injecteren van 1 ml lucht in de injectieflacon zorgt ervoor dat het makkelijker is de dosis in de injectiespuit op te trekken. Zonder de lucht stroomt misschien wat vloeistof onbedoeld terug in de injectieflacon, waardoor er minder in de injectiespuit zit dan de bedoeling is. 3. Maakt de volgorde waarin ik de geneesmiddelen toedien uit? Nee, de volgorde is niet belangrijk. 4. Is het veilig om de injectieflacon sneller op kamertemperatuur te brengen als de verpakking in de koelkast bewaard is? Het is het beste de injectieflacon op een natuurlijke manier op kamertemperatuur te laten komen. U kunt wel de warmte van uw handen gebruiken om de opwarmtijd te versnellen. Gebruik geen andere verwarmingsmethoden. 5. Waarom wordt de ventrogluteale wijze van toediening aanbevolen? De ventrogluteale benadering, in de gluteus medius spier, wordt aanbevolen, omdat die zich niet in de buurt van grote zenuwen en bloedvaten bevindt. Dorsogluteale toediening, in de gluteus maximus spier, is aanvaardbaar als de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hieraan de voorkeur geeft. De injectie mag op geen enkele andere plaats worden toegediend.	

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vocabria 30 mg filmomhulde tabletten cabotegravir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vocabria en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vocabria en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vocabria-tabletten bevatten de werkzame stof cabotegravir. Cabotegravir hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die *integraseremmers (INI's)* worden genoemd.

Vocabria-tabletten worden gebruikt voor de behandeling van een infectie met hiv (humaan immunodeficiëntievirus) bij volwassenen en jongeren (die ten minste 12 jaar oud zijn en ten minste 35 kg wegen) die ook een ander antiretroviraal geneesmiddel innemen dat rilpivirine wordt genoemd en bij wie de hiv-1-infectie onder controle is.

Vocabria-tabletten genezen de hiv-infectie niet; ze houden de hoeveelheid virus in uw lichaam op een laag niveau. Dit helpt bij het op peil houden van het aantal CD4+-cellen in uw bloed. CD4+-cellen zijn een soort witte bloedcellen die belangrijk zijn omdat ze uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties.

Uw arts vertelt u dat u de Vocabria-tabletten moet gebruiken voordat u voor de eerste keer een injectie met Vocabria krijgt.

Als u Vocabria als injectie krijgt, maar u bent niet in staat uw injectie te ontvangen, kan uw arts u ook aanraden in plaats daarvan Vocabria-tabletten te gebruiken tot u weer in staat bent om een injectie met Vocabria te ontvangen.

Vocabria-tabletten worden altijd gegeven samen met een ander antiretroviraal middel met de naam *rilpivirine-tabletten* voor de behandeling van een hiv-infectie. De tabletten met Vocabria en rilpivirine vervangen uw huidige antiretrovirale geneesmiddelen. Lees de bijsluiter van rilpivirine voor informatie over dat middel.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U heeft weleens last gekregen van een ernstige huiduitslag, huidafschilfering, blaarvorming en/of pijnlijke zweertjes in de mond.
- U bent **allergisch** (*overgevoelig*) voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:
 - **carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital** (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van insulten).
 - **rifampicine of rifapentine** (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).

Deze geneesmiddelen kunnen namelijk invloed hebben op hoe Vocabria werkt.

➔ Als u denkt dat een van deze punten op u van toepassing is, **vertel dit dan uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Ernstige huidreactie:

Zeer zelden zijn de ernstige huidreacties Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld in verband met dit middel. Krijgt u een van de klachten die verband houden met deze ernstige huidreacties? Stop dan onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in.

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter ('Mogelijke bijwerkingen').

Allergische reactie

Vocabria bevat cabotegravir, dit is een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd. U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn wanneer u Vocabria gebruikt.

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Leverproblemen waaronder hepatitis B en/of C

Vertel het uw arts als u problemen met uw lever heeft of heeft gehad, waaronder hepatitis B en/of C. Uw arts kan beoordelen hoe ernstig uw leverziekte is voor hij of zij besluit of u Vocabria kunt gebruiken.

Let op belangrijke klachten

Sommige mensen die geneesmiddelen gebruiken voor hun hiv-infectie ontwikkelen andere aandoeningen, die ernstig kunnen zijn. U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn tijdens uw gebruik van Vocabria. Deze zijn onder andere:

- verschijnselen van infecties
- verschijnselen van leverschade

➔ **Lees de informatie** in rubriek 4 van deze bijsluiter ('Mogelijke bijwerkingen').

Als u verschijnselen van een infectie of leverschade krijgt:

➔ **Vertel het uw arts onmiddellijk.** Gebruik geen andere geneesmiddelen voor de infectie zonder advies van uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen die jonger zijn dan 12 jaar of door jongeren tot 18 jaar die minder dan 35 kg wegen, omdat het nog niet is onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vocabria nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vocabria mag niet samen met bepaalde andere geneesmiddelen **ingenomen worden** (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen’ hierboven in rubriek 2).

Een aantal geneesmiddelen kan de werking van Vocabria beïnvloeden of het waarschijnlijker maken dat u **bijwerkingen** krijgt. Vocabria kan ook de manier beïnvloeden waarop andere geneesmiddelen werken.

Vertel het uw arts als u een van de geneesmiddelen in de onderstaande lijst gebruikt:

- **Geneesmiddelen die maagzuurremmers (antacida) worden genoemd, voor de behandeling van een stoornis van de spijsvertering en zuurbranden.** Maagzuurremmers kunnen ervoor zorgen dat de werkzame stof in de Vocabria-tabletten niet wordt opgenomen in uw lichaam. **Neem deze geneesmiddelen niet** in de 2 uur voordat u Vocabria inneemt of in de 4 uur nadat u het heeft ingenomen.
- **rifabutine** (voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose).

➔ **Vertel het uw arts of apotheker** als u een van deze geneesmiddelen gebruikt. Uw arts kan besluiten dat u extra controles nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

➔ **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

- **Vocabria wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.** Zo nodig beoordeelt uw arts het voordeel voor u en het risico voor uw baby van het innemen van Vocabria wanneer u zwanger bent. **Neem van tevoren contact op met uw arts** als u erover denkt zwanger te worden.
- Bent u zwanger geraakt? Stop dan niet met het innemen van Vocabria zonder dat u dit met uw arts heeft besproken.

Borstvoeding

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Het is niet bekend of de stoffen in de Vocabria-tabletten in de moedermelk kunnen komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt duizelig worden van Vocabria en andere bijwerkingen krijgen waardoor u minder gaat opletten.

➔ **Rijd niet en gebruik geen machines,** behalve als u zeker weet dat u geen last van deze bijwerkingen heeft.

Belangrijke informatie over een aantal stoffen in Vocabria

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vocabria-tabletten moeten altijd samen met een ander geneesmiddel tegen hiv (rilpivirine-tabletten) worden ingenomen. U moet ook de instructies voor rilpivirine nauwkeurig volgen. De bijsluiter zit in het doosje met rilpivirine.

Toedieningsschema voor Vocabria-tabletten gevolgd door maandelijks injecties

Welk geneesmiddel	Wanneer		
	Tijdens maand 1 (ten minste 28 dagen)	In maand 2 na één maand tabletten	Vanaf maand 3
Vocabria	30 mg tablet eenmaal daags	600 mg injectie	400 mg injectie maandelijks
Rilpivirine	25 mg tablet eenmaal daags	900 mg injectie	600 mg injectie maandelijks

Toedieningsschema voor Vocabria-tabletten gevolgd door injecties om de 2 maanden

Welk geneesmiddel	Wanneer		
	Tijdens maand 1 (ten minste 28 dagen)	In maand 2 en maand 3 na één maand tabletten	Vanaf maand 5
Vocabria	30 mg tablet eenmaal daags	600 mg injectie	600 mg injectie om de 2 maanden
Rilpivirine	25 mg tablet eenmaal daags	900 mg injectie	900 mg injectie om de 2 maanden

Als u voor het eerst start met de behandeling met Vocabria kunnen u en uw arts besluiten om de behandeling te beginnen met Vocabria tabletten of direct te beginnen met een injectie met Vocabria: als u besluit te beginnen met tabletten, vertelt uw arts u:

- om ongeveer **één maand lang** eenmaal daags één tablet Vocabria van 30 mg en één tablet rilpivirine van 25 mg in te nemen.
- dat u daarna **maandelijks of om de 2 maanden injecties** krijgt.

De eerste maand met Vocabria en rilpivirine tabletten wordt de orale ‘**aanloop**’-periode genoemd. Hierdoor kan uw arts beoordelen of u kunt verdergaan met injecties.

Hoe neemt u de tabletten in?

Vocabria-tabletten moeten doorgeslikt worden met een klein beetje water.

Vocabria kan met of zonder eten worden ingenomen. Maar als Vocabria op hetzelfde tijdstip als rilpivirine wordt ingenomen, moeten beide tabletten worden ingenomen met een maaltijd.

Als u niet in staat bent om uw Vocabria-injectie te krijgen

Als u niet in staat bent uw Vocabria-injectie te ontvangen, kan uw arts u ook aanraden in plaats

daarvan Vocabria-tabletten of een andere hiv-behandeling te gebruiken tot u weer in staat bent om een injectie met Vocabria te ontvangen.

Maagzuurremmers (antacida)

Maagzuurremmers (antacida), voor de behandeling van een **spijsverteringsstoornis** en **zuurbranden**, kunnen ervoor zorgen dat de Vocabria-tabletten niet in uw lichaam worden opgenomen en daardoor minder goed werken.

Neem geen maagzuurremmer in de 2 uur voordat u de Vocabria-tablet inneemt of in de 4 uur nadat u die heeft ingenomen. Neem contact op met uw arts voor meer advies over het innemen van maagzuurremmers (antacida) samen met Vocabria-tabletten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem voor advies contact op met uw arts of apotheker als u te veel tabletten Vocabria heeft ingenomen. Laat ze indien mogelijk de fles van de Vocabria-tabletten zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u binnen 12 uur na het tijdstip waarop u normaal gesproken Vocabria inneemt, merkt dat u dit bent vergeten, neem de vergeten tablet dan zo snel mogelijk in. Als u dit merkt na 12 uur, sla die dosis dan over en neem de volgende dosis zoals gebruikelijk.

- **Neem geen dubbele dosis** om een vergeten tablet in te halen.

Als u minder dan 4 uur nadat u Vocabria heeft ingenomen heeft overgegeven, neem dan een andere tablet in. Als u meer dan 4 uur nadat u Vocabria heeft ingenomen heeft overgegeven, hoeft u geen andere tablet in te nemen tot uw volgende geplande dosis.

Stop niet met het innemen van Vocabria zonder advies van uw arts.

Blijf Vocabria gebruiken zolang uw arts u dit aanraadt. Stop niet met het gebruik tenzij uw arts u dit adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in als u een van de volgende klachten krijgt:

- roodachtige, niet-verhoogde, ‘schietschijf’-achtige of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Aan deze ernstige huiduitslag kunnen koorts en griepachtige klachten voorafgaan (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse). Deze ernstige huidreacties komen zeer zelden voor (komen voor bij **minder dan 1 op de 10.000** gebruikers).

Allergische reacties

Vocabria bevat cabotegravir, dit is een integraseremmer. Integraseremmers, waaronder cabotegravir, kunnen een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd.

Deze overgevoelighedsreacties komen soms voor (komen voor bij minder dan **1 op de 100** gebruikers).

Als u een van de volgende klachten krijgt:

- huidreactie (*huiduitslag, galbulten*)
- een hoge temperatuur (*koorts*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- pijnlijke spieren of gewrichten.

➔ **Ga onmiddellijk naar een arts.** Uw arts kan besluiten tests uit te voeren op uw lever, nieren of bloed en kan u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van Vocabria.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- hoofdpijn
- het heet hebben (*pyrexie*).

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers:

- depressie
- angst
- abnormale dromen
- moeite met slapen (*insomnia*)
- duizeligheid
- misselijkheid (*nausea*)
- overgeven
- maagpijn (*buikpijn*)
- winderigheid (*flatulentie*)
- diarree
- huiduitslag
- spierpijn (*myalgie*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwak gevoel (*asthenie*)
- algemeen gevoel van onwelbevinden (*malaise*)
- gewichtstoename.

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 100** gebruikers:

- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten (vooral bij patiënten die eerder een depressie of geestelijke gezondheidsproblemen hebben gehad)
- allergische reactie (*hypersensitiviteit*)
- galbulten (*urticaria*)
- zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- zich slaperig voelen (*somnolentie*)
- leverschade (verschijnselen zijn onder andere een gele verkleuring van de huid en het oogwit, verlies van eetlust, jeuk, gevoeligheid van de maag, licht gekleurde ontlasting of ongebruikelijk donkere urine)
- veranderingen die bij bloedonderzoek naar de leverfunctie te zien zijn (toename van *transaminasen* of toename van *bilirubine*).

Andere bijwerkingen die bij bloedonderzoek te zien zijn

- een toename van lipasen (een stof die wordt aangemaakt door de alvleesklier)

Andere mogelijke bijwerkingen

Mensen die Vocabria en rilpivirine tegen hiv gebruiken, kunnen andere bijwerkingen krijgen.

Pancreatitis

Als u hevige buikpijn krijgt, kan dit worden veroorzaakt door een ontsteking van uw alvleesklier (pancreatitis).

➔ **Vertel het uw arts**, zeker als de pijn zich verspreidt en erger wordt.

Verschyjnselen van infecties en ontstekingen

Mensen met een gevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak afweersysteem en hebben een grotere kans op ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Wanneer deze mensen beginnen met de behandeling wordt hun afweersysteem sterker en gaat het lichaam de infecties aanvallen.

Verschyjnselen van infecties en ontstekingen kunnen optreden en worden veroorzaakt door:

- oude, verborgen infecties die weer opvlammen wanneer het lichaam ze aanvalt of
- het afweersysteem valt gezond lichaamsweefsel aan (*auto-immuunziekten*).

De verschyjnselen van auto-immuunziekten kunnen optreden vele maanden nadat u bent begonnen met het gebruik van het geneesmiddel voor de behandeling van uw hiv-infectie.

Verschyjnselen zijn onder andere:

- **spierzwakte** en/of **spierpijn**
- **gewrichtspijn** of **zwellings**
- **zwakte** die in de handen en voeten begint en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam
- **hartkloppingen** of **trillen**
- **hyperactiviteit** (buitensporige rusteloosheid en beweging).

Als u verschyjnselen van een infectie of ontsteking krijgt of als u merkt dat u een van de verschyjnselen hierboven heeft:

➔ **Vertel het uw arts onmiddellijk**. Gebruik geen andere geneesmiddelen voor de infectie zonder advies van uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cabotegravir. Elke tablet bevat 30 mg cabotegravir.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern

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

Tabletomhulling

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

Hoe ziet Vocabria eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vocabria filmomhulde tabletten zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten, voorzien van de inscriptie 'SV CTV' op één zijde.

De filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen die zijn afgesloten met voor kinderen moeilijk te openen doppen.

Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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 ehf.
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

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
recepacia.sk@gsk.com

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

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