

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

400 mg

Vocabria 400 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

600 mg

Vocabria 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

400 mg

Hvert hetteglass inneholder 400 mg kabotegravir i 2 ml.

600 mg

Hvert hetteglass inneholder 600 mg kabotegravir i 3 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Hvit til lyserosa suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Vocabria-injeksjon er indisert, i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vocabria skal forskrives av leger med erfaring innen behandling av hiv-infeksjon.

Hver injeksjon skal administreres av helsepersonell.

Vocabria-injeksjon er indisert til behandling av hiv-1 i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon. Informasjonen vedrørende den forskrevne rilpivirin-injeksjonen skal derfor konsulteres for anbefalt dose.

Før oppstart med Vocabria-injeksjon skal helsepersonell foreta en grundig utvelgelse av pasienter som samtykker til den nødvendige injeksjonsplanen, og informere pasienter om viktigheten av å møte til de oppsatte timene for injeksjoner for å opprettholde viral suppressjon og redusere risikoen for viralt tilbakefall og mulig utvikling av resistens forbundet med glemte doser.

Etter seponering av Vocabria i kombinasjon med rilpivirin, er det nødvendig å etablere et alternativt, fullstendig suppressivt, antiretroviralt regime senest én måned etter siste månedlige injeksjon med Vocabria eller to måneder etter siste injeksjon med Vocabria ved dosering hver 2. måned (se pkt. 4.4).

For å vurdere toleransen (se tabell 1) kan helsepersonell og pasienten vurdere å benytte kabotegravir tabletter som en oral startbehandling før oppstart av Vocabria injeksjoner eller de kan starte behandlingen med Vocabria injeksjoner direkte (se tabell 2 for månedlig og tabell 3 for annenhver månedlig doseringsanbefalinger).

Dosering

Voksne og ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg)

Oral innledning

Ved oral startbehandling skal kabotegravirtabletter, sammen med rilpivirintabletter, tas i ca. én måned (minst 28 dager) for å vurdere hvordan kabotegravir og rilpivirin tolereres (se pkt. 4.4). Én kabotegravir 30 mg tablett skal tas sammen med én rilpivirin 25 mg tablett én gang daglig. Ved samtidig administrering med rilpivirin, skal kabotegravirtablettene tas i forbindelse med et måltid (se produktinformasjon for kabotegravir tablett).

Tabell 1 Doseringsplan for oral startbehandling

	ORAL startbehandling
Legemiddel	I én måned (minst 28 dager), etterfulgt av innledende injeksjon^a
Kabotegravir	30 mg én gang daglig
Rilpivirin	25 mg én gang daglig

^a se tabell 2 for doseringsplan for månedlig injeksjon og tabell 3 for doseringsplan for injeksjon annenhver måned.

Dosering 1 gang i måneden

Innledende injeksjon (600 mg tilsvarende en dose på 3 ml)

På den siste dagen med nåværende antiretroviral behandling eller oral innledning er den anbefalte innledende injeksjonsdosen med Vocabria én 600 mg intramuskulær injeksjon. Vocabria-injeksjon og rilpivirin-injeksjon skal administreres på atskilte gluteale injeksjonssteder i løpet av det samme besøket.

Påfølgende injeksjoner (400 mg tilsvarende en dose på 2 ml)

Etter den innledende injeksjonen er den anbefalte påfølgende injeksjonsdosen med Vocabria én månedlig 400 mg intramuskulær injeksjon. Vocabria-injeksjon og rilpivirin-injeksjon skal administreres på atskilte gluteale injeksjonssteder i løpet av det samme besøket. Pasienter kan gis injeksjoner opptil 7 dager før eller etter datoen i planen for månedlige injeksjoner på 400 mg.

Tabell 2 Anbefalt doseringsplan for månedlig intramuskulær injeksjon

	INNLEDENDE INJEKSJON	PÅFØLGENDE INJEKSJONER
Legemiddel	Start injeksjon på siste dag av nåværende ART-behandling eller	Én måned etter innledende injeksjon og månedlig deretter

	oral startbehandling (hvis det brukes)	
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirin	900 mg	600 mg

Dosering hver 2. måned

Innledende injeksjoner – én måneds intervall (600 mg)

På den siste dagen med nåværende antiretroviral behandling eller oral innledning er den anbefalte innledende injeksjonsdosen med Vocabria én 600 mg intramuskulær injeksjon.

Én måned senere skal den andre 600 mg intramuskulær Vocabria injeksjon administreres. Pasienter kan få den andre innledende 600 mg injeksjonen opptil 7 dager før eller etter planlagt doseringsdato.

Vocabria-injeksjon og rilpivirin-injeksjon skal administreres på atskilte gluteale injeksjonssteder i løpet av det samme besøket.

Påfølgende injeksjoner – to måneders intervall (600 mg)

Etter de innledende injeksjonene er den anbefalte påfølgende injeksjonsdosen med Vocabria én 600 mg intramuskulær injeksjon administrert hver 2. måned. Vocabria-injeksjon og rilpivirin-injeksjon skal administreres på atskilte gluteale injeksjonssteder i løpet av det samme besøket. Pasienter kan få injeksjoner opptil 7 dager før eller etter datoen i planen for 600 mg injeksjoner hver 2. måned.

Tabell 3 Anbefalt doseringsplan for intramuskulær injeksjon hver 2. måned

	INNLEDENDE INJEKSJONER	PÅFØLGENDE INJEKSJONER
Legemiddel	Start injeksjon på siste dag av nåværende ART-behandling eller oral startbehandling (hvis det brukes). Én måned senere skal en andre innledende injeksjon administreres.	To måneder etter siste innledende injeksjon og hver 2. måned deretter
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

Doseringsanbefalinger ved bytte fra månedlige injeksjoner til injeksjoner hver 2. måned

Pasienter som bytter fra en plan med påfølgende månedlige injeksjoner til en plan med påfølgende injeksjoner hver 2. måned, skal få én 600 mg intramuskulær injeksjon med kabotegravir én måned etter siste påfølgende injeksjonsdose med 400 mg og deretter 600 mg hver 2. måned.

Doseringsanbefalinger ved bytte fra injeksjoner hver 2. måned til månedlige injeksjoner

Pasienter som bytter fra en plan med påfølgende injeksjoner hver 2. måned til en plan med påfølgende månedlige injeksjoner skal få én 400 mg intramuskulær injeksjon med kabotegravir to måneder etter siste påfølgende injeksjonsdose med 600 mg og deretter 400 mg hver måned.

Uteblitte doser

Pasienter som går glipp av et planlagt injeksjonsbesøk, skal revurderes klinisk for å sikre at det er relevant å gjenoppta behandlingen. Se tabellene 4 og 5 for doseringsanbefalinger etter en uteblitt injeksjon.

Uteblitt injeksjon ved dosering 1 gang i måneden

Hvis en pasient planlegger å utsette en planlagt injeksjon mer enn 7 dager, kan oral behandling (én 30 mg kabotegravir-tablett og én 25 mg rilpivirin-tablett én gang daglig) brukes som erstatning for opptil to påfølgende månedlige injeksjonsbesøk. Begrensede data er tilgjengelige om oralt overgangsregime med annen fullstendig suppressiv antiretroviral behandling (ART) (hovedsakelig INI-basert), se pkt. 5.1. For varighet av oral terapi ut over to måneder anbefales et alternativt oralt regime.

Første dose med oral behandling skal tas én måned (+/- 7 dager) etter siste injeksjonsdose med Vocabria og rilpivirin. Injeksjonsdosering skal gjenopptas den dagen oral dose er fullført, som anbefalt i tabell 4.

Tabell 4 Vocabria doseringsanbefalinger etter uteblitte injeksjoner eller oral behandling for pasienter ved månedlig dosering

Tid siden siste injeksjon	Anbefaling
≤ 2 måneder:	Fortsett med plan for månedlige 400 mg injeksjon snarest mulig.
> 2 måneder:	Gi pasienten en innledende dose på 600 mg, og fortsett deretter å følge plan for 400 mg injeksjon.

Uteblitt injeksjon ved dosering hver 2. måned

Hvis en pasient planlegger å utsette en planlagt Vocabria injeksjon mer enn 7 dager, kan oral behandling (én 30 mg kabotegravir-tablett og én 25 mg rilpivirin-tablett én gang daglig) brukes som erstatning for ett besøk ved injeksjon hver 2. måned. Begrensede data er tilgjengelige om oralt overgangsregime med annen fullstendig suppressiv antiretroviral behandling (ART) (hovedsakelig INI-basert), se pkt. 5.1. For varighet av oral terapi ut over to måneder anbefales et alternativt oralt regime.

Første dose med oral terapi skal tas to måneder (+/- 7 dager) etter siste injeksjonsdose med kabotegravir og rilpivirin. Injeksjonsdosering skal gjenopptas den siste dagen oral dosering er fullført, som anbefalt i tabell 5.

Tabell 5 Doseanbefalinger etter uteblitte injeksjoner med Vocabria eller oral behandling for pasienter ved dosering hver 2. måned

Uteblitt injeksjonsbesøk	Tid siden siste injeksjon	Anbefaling (alle injeksjoner er 3 ml)
Injeksjon 2	≤ 2 måneder	Fortsett med 600 mg injeksjon snarest mulig og fortsett med plan for injeksjon hver 2. måned.
	> 2 måneder	Gi pasienten en innledende dose på 600 mg, etterfulgt av en andre 600 mg innledende injeksjon én måned senere. Følg deretter plan for injeksjon hver 2. måned.
Injeksjon 3 eller senere	≤ 3 måneder	Fortsett med 600 mg injeksjon snarest mulig og fortsett deretter med plan for injeksjon hver 2. måned.
	> 3 måneder	Gi pasienten en innledende dose på 600 mg, etterfulgt av en andre 600 mg innledende injeksjon én måned senere. Følg deretter plan for injeksjon hver 2. måned.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det er begrenset mengde data på bruken av kabotegravir hos pasienter som er 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild (kreatininclearance ≥ 60 til < 90 ml/min), moderat (kreatininclearance ≥ 30 til < 60 ml/min) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 15 til < 30 ml/min og ikke på dialyse [se pkt. 5.2]). Kabotegravir er ikke undersøkt hos pasienter med nyresykdom i endestadiet, som mottar nyreerstattende behandling. Siden kabotegravir har en proteinbinding på over 99 %, er det ikke forventet at dialyse endrer eksponeringer

for kabotegravir. Ved administrering hos en pasient som mottar nyreerstattende behandling, skal kabotegravir brukes med forsiktighet.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B). Kabotegravir har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C, [se pkt. 5.2]). Ved administrering hos en pasient med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal kabotegravir brukes med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vocabria hos barn under 12 år og ungdom som veier mindre enn 35 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intramuskulær bruk. Det skal utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon i en blodåre.

Vocabria-injeksjon skal administreres av helsepersonell. For instruksjoner om administrasjon, se "Bruksanvisning" i pakningsvedlegget. Disse instruksjonene må følges nøye når du klargjør injeksjonsvæsken for å unngå lekkasje.

Vocabria-injeksjon skal alltid administreres sammen med rilpivirin-injeksjon. Rekkefølgen på injeksjonene er ikke viktig. Produktinformasjonen for rilpivirine må konsulteres for anbefalt dosering.

Når Vocabria-injeksjon administreres, skal helsepersonell ta pasientens kroppsmasseindeks (KMI) i betraktning for å sikre at nålen er lang nok til å nå inn til glutealmuskelen.

Hold godt tak i hetteglasset, og rist det kraftig i 10 sekunder. Snu hetteglasset opp ned, og sjekk resuspensjonen. Den skal se homogen ut. Dersom suspensjonen ikke er homogen, rist hetteglasset på nytt. Det er normalt å se små luftbobler.

Injeksjoner skal administreres enten i den ventrogluteale (anbefalt) eller dorsogluteale muskelen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med rifampicin, rifapentin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin eller fenobarbital (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for resistens etter avsluttet behandling

For å minimere risikoen for utvikling av viral resistens er det avgjørende å innføre et alternativt, fullt suppressivt, antiretroviralt regime innen én måned etter den siste injeksjonen av Vocabria når dose er gitt hver måned og innen to måneder etter den siste injeksjonen av Vocabria når dose er gitt hver 2. måned

Ved mistanke om virologisk svikt skal et alternativt regime tas i bruk så snart som mulig.

Langtidsvirkninger av Vocabria-injeksjon

Restkonsentrasjoner av kabotegravir kan forbli i systemisk sirkulasjon hos pasienter i lengre tid (opptil 12 måneder eller mer), og leger må derfor huske på langtidsvirkningene av Vocabria-injeksjon når legemiddelet seponeres (se pkt. 4.5, 4.6, 4.7 og 4.9).

Baseline faktorer assosiert med virologisk svikt

Før oppstart av regimet bør det tas i betraktning at multivariable analyser indikerer at en kombinasjon av minst 2 av følgende baseline faktorer kan være assosiert med økt risiko for virologisk svikt: arkivert rilpivirin resistensmutasjoner, hiv-1 subtype A6/A1, eller KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Tilgjengelige data indikerer at virologisk svikt oppstår oftere når disse pasientene behandles med dosering hver 2. måned sammenlignet med månedlig dosering. Hos pasienter med ufullstendig eller usikker behandlingshistorie uten resistensanalyser før behandling, må det vises forsiktighet dersom KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eller hiv-1 A6/A1 subtype (se pkt. 5.1) er til stede.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

De alvorlige kutane bivirkningene Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert svært sjelden i forbindelse med kabotegravirbehandling.

Ved forskrivningstidspunktet bør pasientene informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, skal kabotegravir seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes (etter behov). Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon slik som SJS eller TEN ved bruk av kabotegravir må behandling med kabotegravir ikke gjenopptas hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med integrasehemmere inkludert kabotegravir. Disse reaksjonene gjorde seg gjeldende i form av utslett, konstitusjonelle symptomer og i enkelte tilfeller organsvekkelse, herunder leverskade. Vocabria og andre mistenkte legemidler bør seponeres umiddelbart hvis det oppstår tegn eller symptomer på overfølsomhet (herunder, men ikke begrenset til, kraftig utslett, eller utslett ledsaget av feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddsmarter, blemmer, sår i munnhulen, konjunktivitt, hevelser i ansiktet, hepatitt, eosinofili eller angioødem). Klinisk status, herunder leveraminotransferaser, skal overvåkes og egnet behandling innledes. (Se pkt. 4.2, Langtidsvirkninger av Vocabria-injeksjon, 4.8 og 5.1).

Levertoksisitet

Levertoksisitet har blitt rapportert hos et begrenset antall pasienter som fikk Vocabria, med eller uten kjent pre-eksisterende leversykdom (se pkt. 4.8). Administrering av oral startbehandling med kabotegravir ble brukt i kliniske studier for å identifisere pasienter som kan ha risiko for levertoksisitet.

Overvåking av kjemiske leverprøver anbefales, og behandling med Vocabria skal seponeres ved mistanke om levertoksisitet (se Langtidsvirkninger av Vocabria-injeksjon).

HBV/HCV koinfeksjon

Pasienter med hepatitt B-koinfeksjon ble ekskludert fra studier med Vocabria. Det er ikke anbefalt å ta i bruk Vocabria hos pasienter med hepatitt B-koinfeksjon. Leger skal følge gjeldende behandlingsretningslinjer for håndtering av hiv-infeksjon hos pasienter som har en hepatitt B-koinfeksjon.

Det er begrenset mengde data på pasienter med hepatitt C-koinfeksjon. Overvåking av leverfunksjoner er anbefalt hos pasienter med hepatitt C-koinfeksjon.

Interaksjoner med legemidler

Forsiktighet skal utvises ved forskrivning av Vocabria-injeksjon sammen med legemidler som kan redusere Vocabrias eksponering (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Vocabria-injeksjon med rifabutin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner samt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt, og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at Vocabria eller enhver annen antiretroviral terapi ikke kurerer hiv-infeksjonen, og at de fremdeles kan få opportunistiske infeksjoner og andre hiv-infeksjonsrelaterte komplikasjoner. Pasienter skal derfor fortsatt være under nøye klinisk overvåking av leger med erfaring innen behandling av disse ledsagende hiv-sykdommene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vocabria-injeksjon, i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, er indisert til behandling av hiv-1. Produktinformasjonen vedrørende den forskrevne rilpivirin-injeksjonen skal derfor konsulteres for aktuelle interaksjoner.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til kabotegravir

Kabotegravir metaboliseres primært ved uridindifosfat-glukuronosyl-transferase (UGT) 1A1 og i mindre grad ved UGT1A9. Legemidler som i stor grad induserer UGT1A1 eller UGT1A9, forventes å redusere konsentrasjoner av kabotegravir i plasma, noe som fører til manglende effekt (se pkt. 4.3 og tabell 6 nedenfor). Ved dårlig nedbrytning av UGT1A1, som representerer en maksimal klinisk UGT1A1-hemming, økte gjennomsnittlig AUC, C_{max} og C_{tau} for oralt kabotegravir med opptil 1,5 gang. Virkningen av en UGT1A1-hemmer kan være litt mer uttalt, men med tanke på sikkerhetsmarginene for kabotegravir forventes ikke denne økningen å være klinisk relevant. Det anbefales derfor ingen dosejusteringer for Vocabria ved samtidig bruk av UGT1A1-hemmere (feks. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Kabotegravir er et substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistent protein (BCRP), men på grunn av den høye permeabiliteten, forventes det ingen endring i absorpsjonen ved samtidig administrering med enten P-gp eller BCRP-hemmere.

Effekten av kabotegravir på farmakokinetikken til andre legemidler

In vivo viste kabotegravir ingen effekt på midazolam, en cytokrom P450 (CYP) 3A4-probe. *In vitro* induserte kabotegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro hemmet kabotegravir organiske aniontransportører (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) og OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Det rådes derfor til å utvise forsiktighet ved samtidig dose av OAT1/3-substratlegemidler med lav terapeutisk indeks (f.eks. metotreksat).

Vocabria- og rilpivirin-injeksjoner er beregnet for bruk som et komplett regime til behandling av hiv-1-infeksjon og skal ikke administreres med andre antiretrovirale legemidler i behandlingen av hiv. Informasjonen nedenfor vedrørende interaksjoner mellom legemidler med andre antiretrovirale legemidler er oppgitt for tilfeller der Vocabria- og rilpivirin-injeksjoner avbrytes og det er nødvendig å innlede en alternativ antiviral terapi (se pkt. 4.4). Basert på *in vitro*-profilen og den kliniske legemiddelinteraksjonsprofilen er det ikke forventet at kabotegravir endrer konsentrasjonene av andre antiretrovirale legemidler, herunder proteasehemmere, nukleoside reverstranskriptasehemmere, ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, integrasehemmere, inngangshemmere eller ibalizumab.

Ingen studier av legemiddelinteraksjon har blitt utført med kabotegravir-injeksjon. Legemiddelinteraksjonsdataene som er oppgitt i tabell 6, stammer fra studier med oralt kabotegravir (økning er angitt med "↑", reduksjon med "↓", ingen endring med "↔", området under konsentrasjon versus tid-kurven med "AUC", observert maksimal konsentrasjon med " C_{max} ", konsentrasjon ved enden av doseintervallet med " C_{τ} ").

Tabell 6 Legemiddelinteraksjoner

Legemidler etter terapeutiske områder	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittsendring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Antivirale hiv 1-legemidler</i>		
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer: etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Det er ikke nødvendig med justering av Vocabria-dose ved innledning av injeksjoner etter bruk av etravirin.
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer: rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{τ} ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_{τ} ↓ 8 %	Rilpivirin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av Vocabria-injeksjon ved ko-administrering med rilpivirin.
<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolske indukere kan gi signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicin gir signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjon i plasma, noe som sannsynligvis fører til tap av terapeutisk effekt. Doseanbefalinger for ko-administrering av Vocabria med rifampicin har ikke blitt fastslått, og ko-administrering av Vocabria med rifampicin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutiske områder	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittsendring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin kan gi signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjoner i plasma. Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Rifabutin kan gi reduksjon av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Samtidig bruk skal unngås.
<i>Orale prevensjonsmidler</i>		
Etinyløstradiol (EE) og levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir gav ingen signifikant, klinisk relevant endring av etinyløstradiol- og levonorgestrelkonsentrasjoner i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av orale prevensjonsmidler ved ko-administrering med Vocabria.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det begrenset mengde data på bruk av kabotegravir hos gravide kvinner. Effekten av Vocabria på graviditet hos mennesker er ukjent.

Kabotegravir viste ingen teratogene effekter under studier på drektige rotter og kaniner, men eksponering for doser høyere enn den terapeutiske dosen viste reproduksjonstoksicitet hos dyr (se pkt. 5.3). Relevansen for graviditet hos mennesker er ukjent.

Vocabria-injeksjon er ikke anbefalt under graviditet med mindre den forventede nytten oppveier for den potensielle risikoen for fosteret.

Kabotegravir har blitt registrert i systemisk sirkulasjon i opptil 12 måneder eller mer etter en injeksjon (se pkt. 4.4).

Amming

Det er forventet at kabotegravir skilles ut i morsmelk hos mennesker basert på dyredata, selv om dette ikke har blitt bekreftet hos mennesker. Kabotegravir kan forekomme i morsmelk hos mennesker i opptil 12 måneder eller mer etter den siste kabotegravir-injeksjonen.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av kabotegravir på fertilitet hos menn eller kvinner. Dyrestudier indikerer ingen effekter av kabotegravir på fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter skal informeres om at det er rapportert om svimmelhet, tretthet (fatigue) og døsighet under behandling med Vocabria-injeksjon. Det skal tas høyde for pasientens kliniske status og Vocabria-injeksjonens bivirkningsprofil ved vurdering av pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra studier med månedlig dose var reaksjoner på injeksjonsstedet (opptil 84 %), hodepine (opptil 12 %) og pyreksi⁵ (10 %).

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra ATLAS-2M med annenhver-månedlig dose var reaksjoner på injeksjonsstedet (76 %), hodepine (7 %) og pyreksi⁵ (7 %).

SCAR-ene SJS og TEN er rapportert i forbindelse med kabotegravirbehandling (se pkt 4.4.).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er påvist for kabotegravir eller rilpivirin er oppført i tabell 7 etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 7 Oppsummert tabell over bivirkninger¹

MedDRA- organklasser (SOC)	Frekvenskategori	Bivirkninger for Vocabria + rilpivirin- regimet
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlig	Hypersensitivitet*
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon Angst Unormale drømmer Insomni
	Mindre vanlige	Selvmoordsforsøk; Selvmordstanker (særlig hos pasienter med en tidligere psykiatrisk lidelse)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døsighet Vasovagale reaksjoner (reaksjon på injeksjoner)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme Oppkast Abdominalsmerte ² Flatulens Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Levertoksitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett ³
	Mindre vanlige	Urtikaria* Angioødem*
	Svært sjeldne	Stevens-Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi

MedDRA- organklasser (SOC)	Frekvenskategori	Bivirkninger for Vocabria + rilpivirin- regimet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte ⁴ og ubehag, nodul, indurasjon) Pyreksi ⁵
	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (hevelse: erytem, pruritus, blåmerke, varme, hematom) Fatigue Asteni Generell sykdomsfølelse
	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (cellulitt, absess, anestesi, blødning, misfarging)
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning
	Mindre vanlige	Økt transaminase Økt bilirubin i blodet

¹ Frekvensen av de identifiserte bivirkningene er basert på alle rapporterte hendelser av bivirkningen og er ikke begrenset til de som i det minste anses som mulig av utprøver.

² Abdominalsmerte omfatter følgende MedDRA-foretrukke gruppetermer: abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte.

³ Utslett omfatter følgende MedDRA-foretrukke gruppetermer: utslett, utslett erytematøst, utslett generalisert, utslett makulært, utslett makulopapulært, utslett morbilliformt, utslett papulært, utslett pruritis.

⁴ Kan i sjeldne tilfeller føre til forbigående gangforstyrrelse.

⁵ Pyreksi omfatter følgende MedDRA-foretrukke gruppetermer: varm følelse, økt kroppstemperatur. Majoriteten av hendelsene med pyreksi ble rapportert innen én uke etter injeksjon.

*Vennligst se pkt. 4.4.

Samlet sikkerhetsprofil ved uke 96 og uke 124 i FLAIR-studien var sammenfallende med den som ble observert ved uke 48, og ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert. I FLAIR-studiens forlengelsesfase var oppstart av injeksjonsregimet med Vocabria og rilpivirin uten oral startbehandling (direkte på injeksjon) ikke forbundet med nye sikkerhetsproblemer relatert til utelatelse av den orale oppstartsfasen (se pkt. 5.1).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Opptil 1 % av pasientene avbrøt behandlingen med Vocabria pluss rilpivirin på grunn av reaksjoner på injeksjonsstedet. Blant pasienter med månedlig dosering rapporterte opptil 84 % av dem om reaksjoner på injeksjonsstedet. Med totalt 30 393 injeksjoner ble det rapportert 6815 tilfeller. Blant pasienter med dose annenhver måned rapporterte opptil 76 % av dem om reaksjoner på injeksjonsstedet. Med totalt 8470 injeksjoner ble det rapportert 2507 tilfeller.

Reaksjonenes alvorlighetsgrad var generelt milde (grad 1, 70 – 75 % av pasientene) eller moderat (grad 2, 27 – 36 % av pasientene). 3 – 4 % av pasientene opplevde alvorlige reaksjoner (grad 3). Median varighet av generelle tilfeller av reaksjoner var 3 dager. Prosentandelen av pasienter som rapporterte reaksjoner, sank over tid.

Vektøkning

Ved uke 48 hadde pasienter i studiene FLAIR og ATLAS som fikk Vocabria pluss rilpivirin, lagt på seg en median vekt på 1,5 kg. Pasienter som fortsatte den aktuelle antiretrovirale terapien (CAR), la på seg en median vekt på 1,0 kg (samlet analyse). I de individuelle studiene FLAIR og ATLAS var den mediane vektøkningen hos armen som fikk Vocabria pluss rilpivirin, henholdsvis 1,3 kg og 1,8 kg, sammenlignet med 1,5 kg og 0,3 kg hos CAR-armen.

Ved uke 48 var den mediane vektøkningen i ATLAS-2M 1,0 kg hos både dem med månedlig og annenhver-månedlig dose av Vocabria pluss rilpivirin.

Endringer i laboratoriekjemi

Små, ikke-progressive økninger i total bilirubin (uten klinisk gulsott) ble sett ved behandling med Vocabria pluss rilpivirin. Disse endringene er ikke vurdert som klinisk relevante, siden de sannsynligvis reflekterer konkurransen mellom kabotegravir og ikke-konjugert bilirubin om en felles clearance-vei (UGT1A1).

Forhøyede transaminaser (ALAT/ASAT) ble sett hos pasienter som fikk Vocabria pluss rilpivirin under kliniske studier. Disse forhøyede verdiene ble primært forbundet med akutt viral hepatitt. Et lavt antall pasienter på oral terapi hadde forhøyede transaminaser forbundet med mistenkt legemiddelrelatert levertoksisitet. Disse endringene var reversible ved seponering av behandling (se pkt. 4.4).

Forhøyede lipaser ble observert under kliniske studier med Vocabria pluss rilpivirin. Grad 3 og 4 lipaseøkninger forekom med en høyere forekomst med Vocabria pluss rilpivirin sammenlignet med CAR. Disse økningene var generelt asymptomatiske og førte ikke til seponering av Vocabria pluss rilpivirin. Ett tilfelle av dødelig pankreatitt med grad 4 lipase og ukontrollerte variabler (inkludert historie med pankreatitt) ble rapportert i ALTLAS-2M-studien, hvor årsakssammenheng til injeksjonsregimet kan ikke utelukkes.

Pediatrisk populasjon

Basert på data fra uke 16 (kohort 1C, n=30) og uke 24 analysen (kohort 2, n=144) av MOCHA-studien (IMPAACT 2017), ble ingen nye sikkerhetsproblemer identifisert hos ungdom (i alderen minst 12 år og som veier 35 kg eller mer) sammenlignet med sikkerhetsprofilen etablert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikk behandling for Vocabria-overdose. Ved overdosering skal pasienten gis støttende behandling med egnet overvåkning etter behov.

Kabotegravir er kjent for høy proteinbinding i plasma og dialyse vil derfor sannsynligvis ikke bidra til å fjerne legemidlet fra kroppen. Ved håndtering av overdose med Vocabria-injeksjon skal det tas hensyn til den forlengede eksponeringen for legemidlet etter en injeksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, integrasehemmer, ATC-kode: J05AJ04.

Virkningsmekanisme

Kabotegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA)-integrasjon, som er vesentlig for hiv-replikeringssyklusen.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet i cellekultur

Kabotegravir utviste antiviral aktivitet mot laboratoriestammer av villtype hiv-1 med gjennomsnittlige konsentrasjoner av kabotegravir nødvendig for å redusere viral replikering med 50 prosent (EC_{50})-verdier på 0,22 nM i mononukleære celler i perifert blod (PBMC-er), 0,74 nM i 293T-celler og 0,57 nM i MT-4-celler. Kabotegravir demonstrerte antiviral aktivitet i cellekultur mot et panel av 24 kliniske hiv-1-isolater (tre i hver gruppe av M-klader A, B, C, D, E, F og G, samt tre i gruppe O) med EC_{50} -verdier som varierte fra 0,02 nM til 1,06 nM for hiv-1. Kabotegravir EC_{50} -verdier mot tre kliniske hiv-2-isolater varierte fra 0,10 nM til 0,14 nM. Det er ingen kliniske data tilgjengelig på pasienter med hiv-2.

Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre legemidler

Ingen legemidler med iboende anti-hiv-aktivitet var antagonistisk med kabotegravirs antiretrovirale aktivitet (*in vitro*-undersøkelser ble utført i kombinasjon med rilpivirin, lamivudin, tenofovir og emtricitabin).

Resistens in vitro

Isolasjon fra villtype hiv-1 og aktivitet mot resistente stammer: Virus med > 10-ganger økning i kabotegravir EC_{50} ble ikke sett i løpet av 112-dagers passasje av stamme IIIB. Følgende integrase (IN)-mutasjoner viste seg etter passasje av villtype hiv-1 (med T124A-polymorfisme) når kabotegravir var til stede: Q146L (FC (fold-change)-intervall 1,3 – 4,6), S153Y (FC-intervall 2,8 – 8,4) og I162M (FC = 2,8). Som nevnt ovenfor er påvisningen av T124A et valg av en pre-eksisterende minoritetsvariant som ikke har differensiell følsomhet overfor kabotegravir. Ingen aminosyresubstitusjoner i integraseregionen ble valgt ved passasje av villtype hiv-1 NL-432 når 6,4 nM av kabotegravir var til stede på dag 56.

Blant de multiple mutantene ble den høyeste FC sett med mutanter som inneholdt Q148K eller Q148R. E138K/Q148H gav en 0,92-ganger reduksjon i følsomheten for kabotegravir, men E138K/Q148R gav en 12-ganger reduksjon i følsomheten, og E138K/Q148K gav en 81-ganger reduksjon i følsomheten for kabotegravir. G140C/Q148R og G140S/Q148R gav henholdsvis en 22- og 12-ganger reduksjon i følsomheten for kabotegravir. Mens N155H ikke endret følsomheten for kabotegravir, gav N155H/Q148R en 61-ganger reduksjon i følsomheten for kabotegravir. Andre multiple mutanter som gav en FC mellom 5 og 10, er: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistens in vivo

Antallet pasienter som innfridde kriteriet for bekreftet virologisk svikt (CVF), var lavt på tvers av de samlede FLAIR- og ATLAS-studiene. I den samlede analysen var det 7 CVF-er på kabotegravir pluss rilpivirin (7/591, 1,2 %) og 7 CVF-er på aktuell antiretroviral terapi (7/591, 1,2 %). De tre CVF-ene på kabotegravir pluss rilpivirin i FLAIR med resistensdata, hadde subtype A1. I tillegg hadde 2 av 3 CVF-er behandlingsfremvoksende integrasehemmerresistensforbundet substitusjon Q148R, mens én av de tre hadde G140R med redusert fenotypisk følsomhet for kabotegravir. Alle 3 CVF-er inneholdt én rilpivirinresistensforbundet substitusjon: K101E, E138E/A/K/T eller E138K, og to av de tre viste redusert fenotypisk følsomhet for rilpivirin. De 3 CVF-ene i ATLAS hadde subtype A, A1 og AG. Én av de tre CVF-ene hadde den INI-resistensforbundede substitusjonen N155H ved svikt med redusert fenotypisk følsomhet for kabotegravir. Alle tre CVF-er inneholdt én rilpivirinresistensforbundet substitusjon ved svikt: E138A, E138E/K eller E138K, og viste redusert fenotypisk følsomhet for rilpivirin. I to av disse tre CVF-ene ble de rilpivirinresistensforbundede substitusjonene som ble sett ved svikt, også sett ved baseline i PBMC hiv-1 DNA. Den syvende CVF-en (FLAIR) fikk aldri en injeksjon.

Substitusjonene forbundet med resistens for langtidsvirkende kabotegravir-injeksjon, sett i de samlede ATLAS- og FLAIR-forsøkene, var G140R (n=1), Q148R (n=2) og N155H (n=1).

I ATLAS-2M-studien oppfylte 10 pasienter CVF-kriteriet i uke 48: 8 pasienter (1,5 %) i Q8W-armen og 2 pasienter (0,4 %) i Q4W-armen. Åtte pasienter oppfylte CVF-kriteriet i uke 24 eller tidligere.

Ved baseline i Q8W-armen hadde 5 pasienter rilpivirinresistensforbundede mutasjoner av Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A eller E138E/A, og 1 pasient hadde kabotegravirresistensmutasjon, G140G/R (i tillegg til ovenfornevnte Y188Y/F/H/L rilpivirinresistensforbundet mutasjon). Ved tidspunktet for mistenkt virologisk svikt (SVF) i Q8W-armen hadde 6 pasienter rilpivirinresistensforbundede mutasjoner, med 2 pasienter som i tillegg hadde K101E og 1 pasient som i tillegg hadde E138E/K fra baseline til SVF-tidspunktet. FC for rilpivirin var over den biologiske cut-off for 7 pasienter og varierte fra 2,4 til 15. Fem av de 6 pasientene med rilpivirinresistensforbundede substitusjoner hadde også integrase strengoverføringshemmer (INSTI)-resistensforbundede substitusjoner, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI-substitusjon L74I ble sett hos 4/7 pasienter. Integrasegenotype- og fenotypeanalysen mislyktes for én pasient, og kabotegravirfenotype var utilgjengelig for ytterligere én. FC for Q8W-pasientene varierte fra 0,6 til 9,1 for kabotegravir, 0,8 til 2,2 for dolutegravir og 0,8 til 1,7 for bictegravir.

I Q4W-armen hadde ingen pasienter rilpivirin- eller INSTI-resistensforbundede substitusjoner ved baseline. Én pasient hadde NNRTI-substitusjonen G190Q, i kombinasjon med NNRTI-polymorfismen V189I. Ved SVF-tidspunktet hadde én pasient rilpivirinresistensforbundede mutasjoner K101E + M230L mens behandlingen pågikk, og den andre hadde G190Q + V189I NNRTI-substitusjonene med tillegg av V179V/I. Begge pasienter viste redusert fenotypisk følsomhet for rilpivirin. Begge pasienter hadde også INSTI-resistensforbundede mutasjoner, enten Q148R + E138E/K eller N155N/H, ved SVF, og 1 pasient hadde redusert følsomhet for kabotegravir. Ingen pasient hadde INSTI-substitusjonen L74I. FC for Q4W-pasientene var 1,8 og 4,6 for kabotegravir, 1,0 og 1,4 for dolutegravir og 1,1 og 1,5 for bictegravir.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne

Effekten av kabotegravir pluss rilpivirin har blitt evaluert i to fase III-randomiserte, multisenter, aktiv-kontrollerte, parallell-arm, open-label, non-inferiore studier, FLAIR (studie 201584) og ATLAS (studie 201585). Den primære analysen ble utført etter at alle pasientene hadde fullført uke 48-besøket eller avbrutt studien før tiden.

Virologisk suppresserte pasienter (på forutgående dolutegravir-basert regime i 20 uker)

I FLAIR fikk 629 hiv-1-infiserte, ART-naive (antiretroviral behandling) pasienter et regime med dolutegravir INSTI i 20 uker (enten dolutegravir/abacavir/lamivudine eller dolutegravir pluss 2 andre nukleoside reverstranskriptasehemmere hvis pasientene var HLA-B*5701-positive). Pasienter som var virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier per ml, n=566) ble deretter randomisert (1:1) til å få enten kabotegravir pluss rilpivirin-regimet eller forbli på det aktuelle antiretrovirale regimet (CAR). Pasienter som ble randomisert til å få kabotegravir pluss rilpivirin-regimet, innledet behandling med oral innledningsdose med én 30 mg kabotegravir-tablett pluss én 25 mg rilpivirin-tablett daglig i minst 4 uker, etterfulgt av behandling med kabotegravir-injeksjon (måned 1: 600 mg injeksjon, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) pluss rilpivirin-injeksjon (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon) hver måned i ytterligere 44 uker. Denne studien ble forlenget til 96 uker.

Virologisk suppresserte pasienter (stabile på forutgående ARV-terapi i minst 6 måneder)

I ATLAS ble 616 hiv-1-infisert, ART-erfarne, virologisk suppresserte (i minst 6 måneder) pasienter (hiv-1 RNA < 50 kopier per ml) randomisert (1:1) og fikk enten kabotegravir pluss rilpivirinregimet eller forbli på CAR-regimet. Pasienter som ble randomisert til å få kabotegravir pluss rilpivirin-regimet, innledet behandling med oral innledningsdose med én 30 mg kabotegravir-tablett pluss én 25 mg rilpivirin-tablett daglig i minst 4 uker, etterfulgt av behandling med kabotegravir-injeksjon (måned 1: 600 mg injeksjon, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) pluss rilpivirin-injeksjon (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon) hver måned i ytterligere 44 uker. I ATLAS fikk 50 %, 17 % og 33 % av pasientene en NNRTI, PI eller INI (henholdsvis) som tredje behandlingslegemiddelklasse forut for randomiseringen, og dette var likt mellom behandlingsarmene.

Samlede data

Ved baseline i den samlede analysen for kabotegravir pluss rilpivirin-armen var den mediane alderen til pasientene 38 år, 27 % var kvinner, 27 % var ikke-hvite, 1 % var ≥ 65 år og 7 % hadde CD4+ celleantall under 350 celler per mm³. Disse egenskapene var tilsvarende mellom behandlingsarmene.

Det primære endepunktet for begge studiene var andelen av pasienter med hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml ved uke 48 (snapshot Algorithm for ITT-E-armen).

I en samlet analyse av de to nøkkelstudiene var kabotegravir pluss rilpivirin non-inferior mot CAR hos andelen av pasientene som hadde hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml (henholdsvis 1,9 % og 1,7 %) ved uke 48. Den justerte behandlingsdifferansen mellom kabotegravir pluss rilpivirin og CAR (0,2; 95 % KI: -1,4, 1,7) for den samlede analysen oppnådde non-inferior-kriteriet (øvre grense av 95 % KI under 4 %).

Det primære endepunktet og andre uke 48-resultater for FLAIR og ATLAS, herunder resultater ved viktige baselinefaktorer, er vist i tabell 8 og 9.

Tabell 8 Virologiske resultater av randomisert behandling i FLAIR og ATLAS ved 48 uker (Snapshot analysis)

	FLAIR		ATLAS		Samlede data	
	kabotegravir + RPV N=283	CAR N=283	kabotegravir + RPV N=308	CAR N=308	kabotegravir + RPV N=591	CAR N=591
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Ingen virologiske data ved uke 48-vindu (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Årsaker						
Avbrutt studie/studiemedisin på grunn av bivirkning eller død (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Avbrutt studie/studiemedisin av andre årsaker (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Manglende data i løpet av vinduet, men deltok i studien (%)	0	0	0	0	0	0

* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer.

† Omfatter pasienter som avbrøt på grunn av manglende effekt, avbrutt uten å være suppressert.

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, KI = konfidensintervall, CAR = aktuelt antiviralt regime.

Tabell 9 Andel av pasienter med hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml ved uke 48 for viktige baselinefaktorer (Snapshot Outcomes).

Baselinefaktorer	Samlede data fra FLAIR og ATLAS	
	kabotegravir + RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)

Baseline CD4+ (celler/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 til < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Kjønn	Mann	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinne	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rase	Hvit	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Mørkhudet av afrikansk/amerikansk opprinnelse	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiat/annet	0/52	0/48
KMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Alder (år)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Baseline antiviral terapi ved randomisering	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI-er	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

KMI= kroppsmasseindeks

PI= Proteasehemmer

INI= Integrasehemmer

NNRTI= ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer

I FLAIR- og ATLAS-studien var behandlingdifferansene vedrørende baselineegenskaper (antall CD4+, kjønn, rase, KMI, alder, tredje legemiddelbehandlingsklasse ved baseline) sammenlignbare.

Uke 96 FLAIR

I FLAIR-studien ved 96 uker forble resultatene konsistente med resultatene ved 48 uker. Andelen av pasientene med hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml i kabotegravir pluss rilpivirin (n=283) og CAR (n=283) var henholdsvis 3,2 % og 3,2 % (justert behandlingdifferanse mellom kabotegravir pluss rilpivirin og CAR [0,0; 95 % KI: -2,9, 2,9]). Andelen av pasientene med hiv-1 RNA i plasma < 50 k/ml i kabotegravir pluss rilpivirin og CAR var henholdsvis 87 % og 89 % (justert behandlingdifferanse mellom kabotegravir pluss rilpivirin og CAR [-2,8; 95 % KI: -8,2, 2,5]).

Uke 124 FLAIR direkte på injeksjon vs oral startbehandling

I FLAIR-studien ble det gjennomført en evaluering av sikkerheten og effekten ved uke 124 for pasienter som valgte å bytte (ved uke 100) fra abakavir/dolutegravir/lamivudin til kabotegravir pluss rilpivirin i forlengelsesfasen. Pasientene ble gitt muligheten til å bytte med eller uten en oral oppstartsfase. Dette skapte en oral startbehandlingsgruppe (OLI) (n=121) og en direkte på injeksjon gruppe (DTI) (n=111).

Ved uke 124 var andelen pasienter med hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml henholdsvis 0,8 % og 0,9 % for oral startbehandling og direkte på injeksjon gruppene. Andelen virologisk suppresjon (hiv-1 RNA < 50 k/ml) var lignende i både OLI (93,4 %) og DTI (99,1 %) gruppene.

Dosering hver 2. måned

Virologisk suppresserte pasienter (stabile på forutgående ARV-terapi i minst 6 måneder)

Effekten og sikkerheten av kabotegravir-injeksjon gitt hver 2. måned har blitt evaluert i en fase IIIb-randomisert, multisenter, parallell-arm, open-label, non-inferior studie, ATLAS 2M (207966). Den primære analysen ble utført etter at alle pasientene hadde fullført uke 48-besøket eller avbrutt studien før tiden.

I ATLAS-2M ble 1045 hiv-1-infiserte, ART-erfarne, virologisk suppresserte pasienter randomisert (1:1) og fikk et regime med kabotegravir pluss rilpivirin-injeksjon administrert enten annenhver eller

hver måned. Pasienter som innledningsvis ikke var på en kabotegravir/rilpivirin-behandling, mottok oral innledningsbehandling i form av én 30 mg kabotegravir-tablett pluss én 25 mg rilpivirin-tablett daglig i minst 4 uker. Pasienter randomisert til månedlige kabotegravir-injeksjoner (måned 1: 600 mg injeksjon, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) og rilpivirin-injeksjoner (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon) mottok behandling i ytterligere 44 uker. Pasienter randomisert til kabotegravir-injeksjoner annenhver måned (600 mg injeksjon ved månedene 1, 2, 4 og deretter hver 2. måned) og rilpivirin-injeksjoner (900 mg injeksjon ved månedene 1, 2, 4 og deretter hver 2. måned) mottok behandling i ytterligere 44 uker. Forut for randomiseringen fikk henholdsvis 63 %, 13 % og 24 % av pasientene kabotegravir pluss rilpivirin i 0 uker, 1 til 24 uker og > 24 uker.

Ved baseline var den mediane alderen til pasientene 42 år, 27 % var kvinner, 27 % var ikke-hvite, 4 % var ≥ 65 år og 6 % hadde et CD4+-celleantall under 350 celler per mm³. Disse egenskapene var tilsvarende mellom behandlingsarmene.

Det primære endepunktet i ATLAS-2M var andelen av pasienter med hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml ved uke 48 (snapshot algorithm for ITT-E-armen).

I ATLAS-2M var kabotegravir og rilpivirin administrert hver 2. måned non-inferior overfor kabotegravir og rilpivirin administrert hver måned for andelen av pasienter som hadde hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml (hhv. 1,7 % og 1,0 %) ved uke 48. Det justerte behandlingsdifferansen mellom kabotegravir og rilpivirin administrert hver 2. måned og hver måned (0,8; 95 % KI: -0,6, 2,2) oppnådde non-inferior-kriteriet (øvre grense av 95 % KI under 4 %).

Tabell 10 Virologiske resultater av randomisert behandling i ATLAS-2M ved uke 48 (Snapshot- analysis)

	Dose hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dose (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Ingen virologiske data ved uke 48-vindu	21 (4,0)	29 (5,5)
Årsaker:		
Avbrutt studie på grunn av bivirkning eller død (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Avbrutt studie av andre årsaker (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Deltok i studien, men manglende data i løpet av vinduet (%)	0	0

* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer.

[†] Omfatter pasienter som avbrøt på grunn av manglende effekt, avbrutt uten å være suppressert.

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, KI = konfidensintervall, CAR = aktuelt antiviralt regime.

Tabell 11 Andel av pasienter med hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml ved uke 48 for viktige baselinefaktorer (Snapshot Outcome).

Baseline faktorer		Antall hiv-1 RNA ≥ 50 k/ml/totalt vurdert (%)	
		Dose hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dose (Q4W)
	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)

Baseline faktorer		Antall hiv-1 RNA $\geq$ 50 k/ml/totalt vurdert (%)	
		Dose hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dose (Q4W)
CD4+-celletall ved baseline (celler/mm ³)	350 til < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kjønn	Mann	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinne	5/137 (3,5)	0/143
Rase	Hvit	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ikke-hvit	4/152 (2,6)	0/130
	Farget/afroamerikaner	4/101 (4,0)	0/90
	Ikke-farget/afroamerikaner	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
KMI	< 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)
Alder (år)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 til < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Tidligere eksponering	Ingen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
CAB/RPV	1–24 uker	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 uker	1/126 (0,8)	0/128

KMI= kroppsmasseindeks

I ATLAS-2M-studien var ikke behandlingsdifferansene for det primære endepunktet vedrørende baselineegenskaper (antall CD4+-lymfocytter, kjønn, rase, KMI, alder og tidligere eksponering for kabotegravir/rilpivirin) klinisk relevante.

Effektresultatene ved uke 96 stemmer overens med resultatene av det primære endepunktet ved uke 48. Kabotegravir pluss rilpivirin-injeksjoner administrert hver 2. måned er non-inferior til kabotegravir og rilpivirin administrert hver måned. Andelen av forsøkspersonene som hadde plasma hiv-1 RNA $\geq$ 50 k/ml ved uke 96 med kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned (n=522) og kabotegravir pluss rilpivirin dosert månedlig (n=523) var henholdsvis 2,1 % og 1,1 % (justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og månedlig dosering [1,0; 95 % KI: -0,6, 2,5]). Andelen forsøkspersoner som hadde plasma hiv-1 RNA < 50 k/ml ved uke 96 med kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og kabotegravir pluss rilpivirin dosert månedlig var henholdsvis 91 % og 90,2 % (justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og månedlig dosering [0,8; 95 % KI: -2,8, 4,3]).

Effektresultatene ved uke 152 stemmer overens med resultatene av det primære endepunktet ved uke 48 og ved uke 96. Kabotegravir pluss rilpivirin-injeksjoner administrert hver 2. måned er non-inferior

til kabotegravir og rilpivirin administrert hver måned. I en ITT-analyse var andelen forsøkspersoner som hadde plasma hiv-1 RNA ≥ 50 k/ml ved uke 152 med kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned (n=522) og kabotegravir pluss rilpivirin dosert månedlig (n=523) henholdsvis 2,7 % og 1,0 % (justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og månedlig dosering [1,7; 95 % KI: 0,1, 3,3]). I en ITT-analyse var andelen forsøkspersoner som hadde plasma hiv-1 RNA < 50 k/ml ved uke 152 med kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og kabotegravir pluss rilpivirin dosert månedlig henholdsvis 87 % og 86 % (justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og månedlig dosering [1,5; 95 % KI: -2,6, 5,6]).

Post-hoc-analyser

Multivariable analyser av samlede fase 3-studier (ATLAS gjennom 96 uker, FLAIR gjennom 124 uker og ATLAS-2M gjennom 152 uker) undersøkte påvirkningen av ulike faktorer på risikoen for CVF. Baselinefaktorene (BFA) undersøkte virale- og deltakeregenskaper ved baseline og doseringsregime; og den multivariable analysen (MVA) inkluderte baselinefaktorene og inkorporerte post-baseline forventede legemiddelkonsentrasjoner i plasma på CVF ved hjelp av regresjonsmodellering med en variabelvalg-prosedyre. Etter 4291 samlede personår var den ujusterte CVF insidensraten 0,54 per 100 personår. 23 CVF-er ble rapportert (1,4 % av 1651 individer i disse studiene).

BFA demonstrerte rilpivirin-resistensmutasjoner (insidensrate-ratio IRR=21,65, $p<0,0001$). Hiv-1 subtype A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$), og kroppsmasseindeks (IRR=1,09 per 1 enhetsøkning, $p=0,04$; IRR=3,97 av ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) var assosiert med CVF. Andre variabler, herunder Q4W- eller Q8W-dosering, kvinnelig kjønn eller CAB/INSTI-resistensmutasjoner, hadde ingen signifikant relasjon med CVF. En kombinasjon av minst to av følgende viktige baselinefaktorer var forbundet med en økt risiko for CVF: rilpivirinresistensmutasjoner, hiv-1-subtype A6/A1 eller KMI ≥ 30 kg/m² (se tabell 12).

Tabell 12 Virolgiske resultater etter forekomst av baselineneøkkelfaktorer av rilpivirinresistens mutasjon, subtype A6/A1¹ og KMI ≥ 30 kg/m²

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

¹ Klassifisering av hiv-1-subtype A1 eller A6 basert på Los Alamos National Library-panel fra hiv-sekvensdatabasen (juni 2020)

² Basert på FDA Snapshot algorithm for RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 for ATLAS, ved uke 124 for FLAIR, ved uke 152 for ATLAS-2M.

³ Definert som to påfølgende målinger av hiv RNA ≥ 200 kopier/ml.

⁴ Positiv prediktiv verdi (PPV) < 2 %, negativ prediktiv verdi (NPV) 98,5 %, sensitivitet 34,8 %, spesifisitet 71,9 %

⁵ PPV 19,3 %, NPV 99,1 %, sensitivitet 47,8 %, spesifisitet 96,7 %

⁶ Analysedatasettet med alle ikke-manglende kovariater for baselinefaktorer (av totalt 1651 individer).

Hos pasienter med minst to av disse risikofaktorene, var andelen forsøkspersoner som hadde en CVF høyere enn det som ble observert for pasienter med ingen eller én risikofaktor, med CVF identifisert hos 6/24 pasienter [25,0 %, 95 % KI (9,8 %, 46,7 %)] behandlet med det hver 2. månedlig doseringsregimet og 5/33 pasienter [15,2 %, 95 % KI (5,1 %, 31,9 %)] behandlet med det månedlige doseringsregimet.

Oral erstatning med andre ART-er

I en retrospektiv analyse av samlede data fra 3 kliniske studier (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/studie 200056), var 29 forsøkspersoner inkludert som fikk oral erstatning i en gjennomsnittlig periode på 59 dager (25. og 75. persentil 53-135) med annen ART enn kabotegravir pluss rilpivirin (alternativ oral erstatning) i løpet av behandling med kabotegravir pluss rilpivirin langtidsvirkende (LA) intramuskulære (im) injeksjoner. Den gjennomsnittlige alderen hos forsøkspersonene var 32 år, 14 % var kvinner, 31 % var ikke-hvite, 97 % fikk et integrasehemmer-regime (INI-basert) for alternativ oral erstatning, 41 % fikk en NNRTI som del av deres alternative orale overgangsregime (inkludert rilpivirin i 11/12 tilfeller), og 62 % fikk en NRTI. Tre forsøkspersoner trakk seg i løpet av den orale overgangen eller kort tid etter den orale overgangen av grunner som ikke er knyttet til sikkerhet. Majoriteten (≥ 96 %) av forsøkspersonene opprettholdt virologisk suppresjon (plasma hiv-1 RNA < 50 k/ml). I løpet av overgangen med alternativ oral erstatning og i løpet av perioden etter alternativ oral erstatning (opp til 2 kabotegravir pluss rilpivirin-injeksjoner etter oral erstatning), var det ikke observert noen tilfeller av CVF (plasma hiv-1 RNA ≥ 200 k/ml).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet, toleranse og farmakokinetikken (PK) til langtidsvirkende kabotegravir-injeksjon i kombinasjon med langtidsvirkende rilpivirin hos ungdom har blitt evaluert i en pågående fase I/II multisenter, åpen, ikke-komparativ studie, MOCHA (IMPAACT 2017).

I kohort 2 av denne studien avbrøt 144 virologisk suppresserte ungdommer sitt CART-regime før studien og fikk en 30 mg kabotegravir-tablett + en 25 mg rilpivirin-tablett daglig i minst 4 uker etterfulgt av kabotegravir intramuskulære injeksjoner hver 2. måned (måned 1 og 2: 600 mg, og deretter 900 mg hver 2. måned) og rilpivirin intramuskulære injeksjoner (måned 1 og 2: 900 mg, og deretter 900 mg hver 2. måned).

Ved baseline var medianalderen for deltakerne 15,0 år, medianvekten var 48,5 kg (område: 35,2, 100,9), median KMI var 19,5 kg/m² (område: 16,0, 34,3), 51,4 % var kvinner, 98,6 % var ikke-hvite, og 4 deltagere hadde CD4+ celletall mindre enn 350 celler per mm³.

Antiviral aktivitet ble vurdert som et sekundært mål, med 139 av de 144 deltakerne (96,5 %) (snapshot algoritme) som forble virologisk suppressert (plasma hiv-1 RNA verdi < 50 k/ml) ved uke 24.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kabotegravir filmdrasjerte tabletter og depotinjeksjonsvæske, suspensjon i én eller flere undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandlingen av hiv-1-infeksjon. Se pkt. 4.2. for informasjon om pедиатrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Voksne

Kabotegravirs farmakogenitikk er tilsvarende mellom friske og hiv-infiserte personer. Variansen i FK for kabotegravir er moderat til høy. Hos hiv-infiserte pasienter som deltok i fase III-studiene, varierte CVb % for C_{tau} mellom pasienter fra 39 til 48 %. Høyere variasjon mellom pasienter fra 41 % til 89 % ble sett med enkeltdose-administrering av langtidsvirkende kabotegravir-injeksjon.

Tabell 13. Farmakokinetiske parametere etter kabotegravir oralt én gang daglig, og innledning med månedlige og annenhver-månedlige intramuskulære oppfølgingsinjeksjoner hos voksne deltagere

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk gjennomsnitt (5., 95. prosentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Oral innledning ^c	30 mg én gang daglig	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Innledende injeksjon ^d	600 mg i.m. innledende dose	1591 (714, 3,245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Månedlig injeksjon ^e	400 mg i.m. månedlig	2415 (1,494, 3,645)	4,2 (2,5, 6,5)	2,8 (1,7, 4,6)
Injeksjon hver 2. måned ^e	600 mg i.m. hver 2. måned	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

^a Farmakokinetiske (FK) parameterverdier var basert på individuelle post-hoc-estimer fra populasjons-FK-modeller for pasienter i FLAIR og ATLAS for det månedlige regimet og i ATLAS-2M for det annenhver-månedlige regimet.

^b tau er doseringsintervall: 24 timer for oral administrasjon, 1 måned for månedlige og 2 måneder for annenhver månedlige i.m.-injeksjoner av depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

^c Farmakokinetiske parameterverdier for oral innledning representerer steady-state.

^d Innledende injeksjon C_{max}-verdier reflekterer primært verdier etter oral dose, siden den innledende injeksjonen ble administrert på samme dag som den siste orale dosen. AUC_(0-tau)- og C_{tau}-verdien reflekterer imidlertid den innledende injeksjonen. Når administrert uten OLI (DTI n=110) var det observerte geometriske gjennomsnittet (5. og 95. persentil) CAB C_{max} (1 uke etter innledende injeksjon) 1,89 µg/ml (0,438, 5,69) og CAB C_{tau} var 1,43 µg/ml (0,403, 3,90).

^e Farmakokinetiske parameterverdier for månedlig og annenhver-månedlig injeksjon representerer uke-48-data.

Absorpsjon

Kabotegravir-injeksjon viser absorpsjonsbegrenset (flip-flop) kinetikk som følge av langsom absorpsjon fra den gluteale muskelen inn i systemisk sirkulasjon som følge av varige plasmakonsentrasjoner. Etter en enkel intramuskulær dose er plasmakonsentrasjoner av kabotegravir sporbare på den første dagen og øker gradvis til maksimal plasmakonsentrasjon med en median T_{max} etter 7 dager. Kabotegravir har blitt registrert i plasma opptil 52 uker eller mer etter administrering av en enkelt injeksjon. Farmakokinetisk steady-state oppnås etter 44 uker. Plasmaeksponering for kabotegravir øker proporsjonalt eller litt mindre enn proporsjonalt med dose etter enkel og gjentatt i.m.-injeksjon av doser på mellom 100 og 800 mg.

Distribusjon

Kabotegravir har sterk binding (> 99 %) til humane plasmaproteiner, basert på *in vitro*-data. Etter administrering av orale tabletter var det gjennomsnittlig registrerbare orale distribusjonsvolumet (V_z/F) i plasma 12,3 l. Hos mennesker var estimatet av plasma-kabotegravir V_c/F 5,27 l, og V_p/F var 2,43 l. Disse volumestimatene, sammen med antakelsen om høy biotilgjengelighet, anslår noe distribusjon av kabotegravir til det ekstracellulære rommet.

Kabotegravir forekommer i det reproduktive systemet hos kvinner og menn. Median for cervikalt og vaginalt vev: Plasmaforhold varierte mellom 0,16 og 0,28, og median for rektalt vev: Plasmaforhold var ≤ 0,08 etter en enkel intramuskulær injeksjon (i.m.) på 400 mg ved uke 4, 8 og 12 etter dosering.

Kabotegravir forekommer i cerebrospinal væske (CSF). Hos hiv-infiserte pasienter på et regime med kabotegravir-injeksjon pluss rilpivirin-injeksjon, var forholdet mellom kabotegravir i CSF og plasmakonsentrasjon [median (intervall)] (n=16) 0,003 (intervall: 0,002 til 0,004) én uke etter en injeksjon av langtidsvirkende kabotegravir (Q4W or Q8W) ved steady-state. I samsvar med terapeutiske kabotegravirkonsentrasjoner i CSF var hiv-1 RNA i CSF (n=16) < 50 k/ml hos 100 % og

< 2 k/ml i 15/16 (94 %) av pasientene. På samme tidspunkt var hiv-1 RNA i plasma (n=18) < 50 k/ml hos 100 % og < 2 k/ml hos 12/18 (66,7 %) av pasientene.

In vitro var kabotegravir ikke et substrat av organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk kationtransportør (OCT1).

Biotransformasjon

Kabotegravir metaboliseres primært ved UGT1A1 med en liten UGT1A9-komponent. Kabotegravir er den dominerende sirkulasjonsbestanddelen i plasma og utgjør > 90 % av totalt radiokarbon i plasma. Etter oral administrering hos mennesker elimineres kabotegravir primært via metabolisme, nyreeliminering av uendret kabotegravir er lav (< 1 % av dosen). Førtisju prosent av den totale orale dosen skilles ut i avføringen som uendret kabotegravir. Det er ikke kjent om dette helt eller delvis skyldes ikke-adsorbent legemiddel eller utskillelse av glukuronid-konjugatet i galleveiene, som kan brytes ytterligere ned og danne hovedsammensetningen i tarmens hulrom. Forekomst av kabotegravir ble sett i galleprøver fra tolvfingertarmen. Den glukuronide metabolitten forekom også i noen, men ikke alle, galleprøver fra tolvfingertarmen. Tjuessju prosent av den totale orale dosen skilles ut i urinen, primært som en glukuronid metabolitt (75 % av urinradioaktivitet, 20 % av total dose).

Kabotegravir er ikke en klinisk relevant hemmer av følgende enzymer og transportører: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, transportprotein for gallesyre til galle (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug og toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug resistance protein (MRP) 2 eller MRP4.

Eliminasjon

Kabotegravir tilsynelatende registrerbare halveringstid i terminalfasen er absorpsjonratebegrenset og estimert til å være 5,6 til 11,5 uker etter en enkel i.m.-injeksjonsdose. Den signifikant lengre halveringstiden sammenlignet med oral administrering reflekterer eliminering fra injeksjonsstedet til den systemiske sirkulasjonen. Den tilsynelatende CL/F var 0,151 l/t.

Linearitet/ikke-linearitet

Plasma-CAB-eksponering øker proporsjonalt eller litt mindre enn proporsjonalt med dose etter enkel og gjentatt i.m.-injeksjon av doser på mellom 100 og 800 mg.

Polymorfismer

I en meta-analyse i forsøk med friske og hiv-infiserte personer hadde hiv-infiserte pasienter med UGT1A1-genotyper som viste dårlig kabotegravirmetabolisme, en 1,2-ganger gjennomsnittlig økning i steady-state kabotegravir AUC, C_{max} og C_{tau} etter administrering av langtidsvirkende injeksjon sammenlignet med personer med genotyper forbundet med normal metabolisme via UGT1A1. Disse avvikene er ikke vurdert som klinisk relevante. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med UGT1A1-polymorfismer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av kjønn er derfor ikke nødvendig.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av rase på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av rase er derfor ikke nødvendig.

Kroppsmasseindeks (KMI)

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av KMI på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av KMI er derfor ikke nødvendig.

Eldre

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av kabotegravir viste ingen klinisk relevant effekt av alder på eksponeringen av kabotegravir. Farmakokinetiske data for kabotegravir hos pasienter som er > 65 år, er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke sett klinisk betydningsfulle farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 15 til < 30 ml/min og ikke på dialyse) og tilsvarende friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ikke på dialyse). Kabotegravir er ikke undersøkt hos pasienter på dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke sett klinisk betydningsfulle farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og tilsvarende friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B). Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C) på farmakokinetikken til kabotegravir har ikke blitt undersøkt.

Pediatrisk populasjon

Populasjonsfarmakokinetiske simuleringer avdekket ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering mellom ungdom (minst 12 år gamle og som veier 35 kg eller mer) og hiv-1 infiserte og uinfiserte voksne deltakere fra utviklingsprogrammet for kabotegravir, derfor er det ikke nødvendig med dosejustering for ungdom som veier ≥ 35 kg.

Tabell 14 Farmakokinetiske parametere etter kabotegravir oralt én gang daglig, og innledning med månedlige og annenhver-månedlige intramuskulære oppfølgingsinjeksjoner hos unge deltakere i alderen 12 til under 18 år (≥ 35 kg)

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk gjennomsnitt (5., 95. prosentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Oral innledning ^c	30 mg én gang daglig	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)
Innledende injeksjon ^d	600 mg i.m. innledende dose	2085 (1056, 4259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Månedlig injeksjon ^e	400 mg i.m. hver måned	3416 (2303, 5109)	5,7 (3,8, 8,9)	4,2 (2,7, 6,5)
Injeksjon hver 2. måned ^e	600 mg i.m. hver 2. måned	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

^a Farmakokinetiske (FK) parameterverdier var basert på individuelle post-hoc-estimer fra populasjons-FK-modeller i både en hiv-1 infisert ungdomspopulasjon (n=147) som veide 35,2 - 98,5 kg og en ungdomspopulasjon som ikke var hiv-1 infisert (n=62) som veide 39,9 - 167 kg.

^b tau er doseringsintervall: 24 timer for oral administrasjon, 1 måned for månedlige og 2 måneder for annenhver månedlige i.m.-injeksjoner av depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

^c Farmakokinetiske parameterverdier for oral innledning representerer steady-state.

^d Innledende injeksjon C_{max}-verdier reflekterer primært verdier etter oral dose, siden den innledende injeksjonen ble administrert på samme dag som den siste orale dosen. AUC_(0-tau)- og C_{tau}-verdiene reflekterer den innledende injeksjonen.

^e Farmakokinetiske parameterverdier representerer steady state.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese og mutagenese

Kabotegravir var ikke mutagent eller klastogent under bruk av *in vitro*-tester på bakterier og kultiverte pattedyrceller samt i en mikronuleær *in vivo*-analyse på gnagere. Kabotegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier på mus og rotte.

Reproduktive toksikologistudier

Det ble ikke sett noen effekt på fertilitet hos rotter som ble gitt kabotegravir i orale dose på opptil 1000 mg/kg/dag (> 20 ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt dose).

I en embryo-føtal utviklingsstudie ble det ikke sett negative utviklingsresultater etter oral administrering av kabotegravir hos drektige kaniner opptil en maternal toksisk dose 2000 mg/kg/dag (0,66 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD) eller hos drektige rotter ved doser opptil 1000 mg/kg/dag (> 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD). Hos rotter ble det sett endringer i føtal vekst (redusert kroppsvekt) ved 1000 mg/kg/dag. Studier på gravide rotter viste at kabotegravir krysser placenta og kan bli registrert i føtalt vev.

I pre- og post-natale (PPN) studier på rotter induerte kabotegravir reproducerbart en forsinket start av fødsel samt en økning av antallet dødfødsler og neonatal mortalitet ved 1000 mg/kg/dag (> 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD). En lavere dose på 5 mg/kg/dag (ca. 10 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD) av kabotegravir var ikke forbundet med forsinket fødsel eller neonatal mortalitet. I studier på kaniner og rotter ble det ikke sett noen effekt på overlevelse hos fostrene ved forløsning med keisersnitt. Tatt i betraktning eksponeringsforholdet er relevansen for mennesker ukjent.

Toksisitet ved gjentatt dose

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser av kabotegravir har blitt evaluert i gjentatte toksisitetsstudier med oral dose på rotter (26 uker) og aper (39 uker). Det ble ikke sett negative legemiddelrelaterte effekter hos rotter eller aper som fikk kabotegravir oralt med doser opptil henholdsvis 1000 mg/kg/dag eller 500 mg/kg/dag.

I en 14- og 28-dagers toksisitetsstudie på aper ble det sett gastro-intestinale (GI) effekter (vekttap, oppkast, løs/vandig avføring samt moderat til alvorlig dehydrering). Dette skyldtes lokal legemiddeladministrering og ikke systemisk toksisitet.

I en 3-måneders studie på rotter der kabotegravir ble administrert med månedlig sub-kutan (s.c.) injeksjon (opptil 100 mg/kg/dose), månedlig i.m.-injeksjon (opptil 75 mg/kg/dose) eller ukentlig s.c.injeksjon (100 mg/kg/dose), ble det ikke registrert bivirkninger og ingen nye målorgantoksisiteter (ved eksponeringer > 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD av 400 mg i.m.-dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Polysorbat 20 (E 432)
Makrogol (E 1521)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Holdbarhet for suspensjon i sprøyte

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 2 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart etter at suspensjonen er trukket inn i sprøyten. Dersom produktet ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser før bruk være på brukerens eget ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Skal ikke fryses.

Suspensjon i sprøyte

For oppbevaringsbetingelser etter åpning av produktet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering

400 mg (2 ml hetteglass)

Brunt 2 ml type I-hetteglass med bromobutylgummipropp og en grå beskyttelse i aluminium med et mørkegrått flipplukk i plast.

Hver pakning inneholder: 1 hetteglass (400 mg), 1 gradert sprøyte (steril engangssprøyte med volummerker hver 0,2 ml), 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonsnål (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 38 mm (1½ tommer)]).

600 mg (3 ml hetteglass)

Brunt 3 ml type I-hetteglass med bromobutylgummipropp og en grå beskyttelse i aluminium med et oransje flipplukk i plast.

Hver pakning inneholder: 1 hetteglass (600 mg), 1 gradert sprøyte (steril engangssprøyte med volummerker hver 0,2 ml), 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonsnål (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 38 mm (1½ tommer)]).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Komplette instruksjoner vedrørende bruk og håndtering av Vocabria-injeksjon finnes i pakningsvedlegget (se Bruksanvisning).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vocabria 30 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder kabotegravirnatium tilsvarende 30 mg kabotegravir.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 155 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjerte (tablett).

Hvite, ovale, filmdrasjerte tabletter (ca. 8,0 mm x 14,3 mm), preget med "SV CTV" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Vocabria-tabletter er indisert, i kombinasjon med rilpivirin-tabletter, til kortvarig behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg) som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1), for:

- oral innledning for å vurdere hvordan Vocabria og rilpivirin tolereres forut for administrering av langtidsvirkende kabotegravir-injeksjon pluss langtidsvirkende rilpivirin-injeksjon.
- oral terapi for voksne og ungdom som vil gå glipp av planlagt dose med kabotegravir-injeksjon pluss rilpivirin-injeksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vocabria skal forskrives av leger med erfaring innen behandling av hiv-infeksjon.

Vocabria-tabletter er indisert til kortvarig behandling av hiv-1 i kombinasjon med rilpivirin-tabletter. Informasjonen vedrørende de forskrevne rilpivirin-tablettene skal derfor konsulteres for anbefalt dose.

Før oppstart med Vocabria skal helsepersonell foreta en grundig utvelgelse av pasienter som samtykker til de nødvendige månedlige eller annenhver-månedlige injeksjonsplanene, og informere pasienter om viktigheten av å møte til de oppsatte timene for injeksjoner for å

opprettholde viral suppressjon og redusere risikoen for viralt tilbakefall og mulig utvikling av resistens forbundet med glemte doser (se pkt. 4.4).

For å vurdere toleransen (se tabell 1) kan helsepersonell og pasienten vurdere å benytte kabotegravir tabletter som en oral startbehandling før oppstart av kabotegravir injeksjoner eller de kan starte behandlingen med kabotegravir injeksjoner direkte (se SPC for kabotegravir injeksjon).

Dosering

Voksne og ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg)

Oral innledning

Ved oral startbehandling skal Vocabria tabletter, sammen med rilpivirin tabletter, tas i ca. én måned (minst 28 dager) for å vurdere hvordan kabotegravir og rilpivirin tolereres (se pkt. 4.4). Én Vocabria 30 mg tablett skal tas sammen med én rilpivirin 25 mg tablett én gang daglig.

Tabell 1 Anbefalt doseringsplan

	ORAL STARTBEHANDLING
Legemiddel	I måned 1
Vocabria	30 mg én gang daglig
Rilpivirin	25 mg én gang daglig

Oral dose for uteblitte injeksjoner av kabotegravir

Hvis en pasient planlegger å utsette en planlagt injeksjon mer enn 7 dager, kan oral behandling (én 30 mg Vocabria-tablett og én 25 mg rilpivirin-tablett én gang daglig) brukes som erstatning for opptil to påfølgende månedlige injeksjonsbesøk eller ett injeksjonsbesøk hver 2. måned. Begrensede data er tilgjengelige om oralt overgangsregime med annen fullstendig suppressiv antiretroviral behandling (ART) (hovedsakelig INI-basert), se pkt. 5.1. For varighet av oral terapi ut over to måneder anbefales et alternativt oralt regime.

Første dose med oral behandling skal tas én måned (+/- 7 dager) etter siste injeksjonsdose med kabotegravir og rilpivirin for pasienter som har fått månedlige injeksjoner. For pasienter som har fått dosering hver 2. måned skal den første dosen med oral behandling tas 2 måneder (+/- 7 dager) etter den siste injeksjonsdosen med kabotegravir og rilpivirin. Injeksjonsdosering skal gjenopptas den dagen oral dosering er fullført.

Uteblitte doser

Dersom pasienten går glipp av en dose med Vocabria-tabletter, skal pasienten ta den uteblitte dosen så snart som mulig, forutsatt at den neste dosen ikke skal tas i løpet av de neste 12 timene. Dersom den neste dosen skal tas innen de neste 12 timene, skal ikke pasienten ta den uteblitte dosen, men kun følge doseringsplanen videre som vanlig.

Dersom en pasient kaster opp innen 4 timer etter at en Vocabria-tablett er tatt, skal en ny Vocabria-tablett tas. Dersom pasienten kaster opp etter at det har gått mer enn 4 timer etter at Vocabria-tabletter ble tatt, trenger ikke pasienten ta en ytterligere dose av Vocabria før den neste vanlige planlagte dosen.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det er begrenset mengde data på bruken av kabotegravir hos pasienter som er 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild (kreatininclearance ≥ 60 til < 90 ml/min), moderat (kreatininclearance ≥ 30 til < 60 ml/min) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 15 til < 30 ml/min og ikke på dialyse [se pkt. 5.2]). Kabotegravir er ikke undersøkt hos pasienter med nyresykdom i endestadiet, som mottar nyreerstattende behandling. Siden

kabotegravir har en proteinbinding på over 99 %, er det ikke forventet at dialyse endrer eksponeringer for kabotegravir. Ved administrering hos en pasient som mottar nyreerstattende behandling, skal kabotegravir brukes med forsiktighet.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B). Kabotegravir har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C, [se pkt. 5.2]).

Ved administrering hos en pasient med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal kabotegravir brukes med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vocabria hos barn og ungdom under 12 år og ungdom som veier mindre enn 35 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Vocabria-tabletter kan tas med eller uten mat. Når Vocabria-tabletter tas samtidig med rilpivirin-tabletter, skal de tas sammen med et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med rifampicin, rifapentin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin eller fenobarbital (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Baseline faktorer assosiert med virologisk svikt

Før oppstart av regime bør det tas i betraktning at multivariable analyser indikerer at en kombinasjon av minst 2 av følgende baseline faktorer kan være assosiert med økt risiko for virologisk svikt: arkivert rilpivirin resistensmutasjoner, hiv-1 subtype A6/A1, eller KMI ≥ 30 kg/m². Tilgjengelige data indikerer at virologisk svikt oppstår oftere når disse pasientene behandles med dosering hver 2. måned sammenlignet med månedlig dosering. Hos pasienter med ufullstendig eller usikker behandlingshistorie uten resistensanalyser før behandling, må det vises forsiktighet dersom KMI ≥ 30 kg/m² eller hiv-1 A6/A1 subtype (se pkt. 5.1) er til stede.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

De alvorlige kutane bivirkningene Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert svært sjelden i forbindelse med kabotegravirbehandling.

Ved forskrivningstidspunktet bør pasientene informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, skal kabotegravir seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes (etter behov). Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon slik som SJS eller TEN ved bruk av kabotegravir må behandling med kabotegravir ikke gjenopptas hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med integrasehemmere inkludert kabotegravir. Disse reaksjonene gjorde seg gjeldende i form av utslett, konstitusjonelle symptomer og

i enkelte tilfeller organsvekkelse, herunder leverskade. Vocabria og andre mistenkte legemidler bør seponeres umiddelbart hvis det oppstår tegn eller symptomer på overfølsomhet (herunder, men ikke begrenset til, kraftig utslett, eller utslett ledsaget av feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddsmarter, blemmer, sår i munnhulen, konjunktivitt, hevelser i ansiktet, hepatitt, eosinofili eller angioødem). Klinisk status, herunder leveraminotransferase, skal overvåkes og egnet behandling innledes (Se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Levertoksisitet

Levertoksisitet har blitt rapportert hos et begrenset antall pasienter som fikk Vocabria, med eller uten kjent pre-eksisterende leversykdom (se pkt. 4.8). Administrering av oral startbehandling med kabotegravir ble brukt i kliniske studier for å identifisere pasienter som kan ha risiko for levertoksisitet.

Overvåking av kjemiske leverprøver anbefales, og behandling med Vocabria skal seponeres ved mistanke om levertoksisitet.

HBV/HCV-koinfeksjon

Pasienter med hepatitt B-koinfeksjon ble ekskludert fra studier med Vocabria. Det er ikke anbefalt å ta i bruk Vocabria hos pasienter med hepatitt B-koinfeksjon. Leger skal følge gjeldende behandlingsretningslinjer for håndtering av hiv-infeksjon hos pasienter som har en hepatitt B-koinfeksjon.

Det er begrenset mengde data på pasienter med hepatitt C-koinfeksjon. Overvåking av leverfunksjon er anbefalt hos pasienter med hepatitt C-koinfeksjon.

Interaksjoner med legemidler

Forsiktighet skal utvises ved forskrivning av Vocabria-tabletter sammen med legemidler som kan redusere Vocabrias eksponering (se pkt. 4.5).

Antisider som inneholder polyvalente kationer, anbefales tatt minst 2 timer før og 4 timer etter at Vocabria-tabletter er tatt (se pkt. 4.5).

Immun reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner samt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt, og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at Vocabria eller enhver annen antiretroviral terapi ikke kurerer hiv-infeksjonen, og at de fremdeles kan få opportunistiske infeksjoner og andre hiv-infeksjonsrelaterte komplikasjoner. Pasienter skal derfor fortsatt være under nøye klinisk overvåking av leger med erfaring innen behandling av disse ledsagende hiv-sykdommene.

Pasienter med sjelden arvelig galaktoseintoleranse, total mangel på laktase eller svikt i glukosegalaktose-absorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vocabria-tabletter, i kombinasjon med rilpivirin-tabletter, er indisert til behandling av hiv-1. Produktinformasjonen vedrørende de forskrevne rilpivirin-tablettene skal derfor konsulteres for aktuelle interaksjoner.

Effekten av andre virkestoffer på farmakokinetikken til kabotegravir

Kabotegravir metaboliseres primært ved uridindifosfat-glukuronosyl-transferase (UGT) 1A1 og i mindre grad ved UGT1A9. Legemidler som i stor grad inducerer UGT1A1 eller UGT1A9, forventes å redusere konsentrasjoner av kabotegravir i plasma, noe som fører til manglende effekt (se pkt. 4.3 og tabell 2 nedenfor). Ved dårlig nedbryting av UGT1A1, som representerer en maksimal klinisk UGT1A1-hemming, økte gjennomsnittlig AUC, $C_{\max}$ and C_{τ} for oralt kabotegravir med opptil 1,5 gang. Virkningen av en UGT1A1-hemmer kan være litt mer uttalt, men med tanke på sikkerhetsmarginene til kabotegravir er ikke denne økningen forventet å være klinisk relevant. Det anbefales derfor ingen dosejusteringer for Vocabria ved samtidig bruk av UGT1A1-hemmere (feks. atazanavir, erlotinb, sorafenib).

Kabotegravir er et substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistent protein (BCRP), men på grunn av den høye permeabiliteten, forventes det ingen endring i absorpsjonen ved samtidig administrering med enten P-gp eller BCRP-hemmere.

Effekten av kabotegravir på farmakokinetikken til andre legemidler

In vivo viste kabotegravir ingen effekt på midazolam, en cytokrom P450 (CYP) 3A4-probe. *In vitro* induserte kabotegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro hemmet kabotegravir de organiske aniontransportørene (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) og OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Det rådes derfor til å utvise forsiktighet ved samtidig dose av OAT1/3-substratlegemidler med lav terapeutisk indeks (f.eks. metotreksat).

Basert på *in vitro*-profilen og den kliniske legemiddelinteraksjonsprofilen er det ikke forventet at kabotegravir endrer konsentrasjonene av andre antiretrovirale legemidler, herunder proteasehemmere, nukleoside reverstranskriptasehemmere, ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, integrasehemmere, inngangshemmere og ibalizumab.

Legemiddelinteraksjonsdataene som er oppgitt i tabell 2, stammer fra studier med oralt kabotegravir (økning er angitt med "↑", reduksjon med "↓", ingen endring med "↔", området under konsentrasjon versus tid-kurven med "AUC", observert maksimal konsentrasjon med " $C_{\max}$ ", konsentrasjon ved enden av doseintervallet med " C_{τ} ").

Tabell 2: Legemiddelinteraksjoner

Legemidler etter terapeutiske områder	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittsendring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Antivirale hiv-1 legemidler</i>		
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer: etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{\max}$ ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av Vocabria-tabletter.

Legemidler etter terapeutiske områder	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittsendring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer: rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpivirin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Det er ikke nødvendig med dosejustering av Vocabria-tabletter ved ko-administrering med rilpivirin.
<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolske indukere kan gi signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjoner i plasma, samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Antacider</i>		
Antacider (f.eks. magnesium, aluminium eller kalsium)	Kabotegravir ↓	Ko-administrering av antacidsupplementer har potensial til å redusere absorpsjon av oralt kabotegravir og er ikke undersøkt. Antacidprodukter som inneholder polyvalente kationer, anbefales administrert minst 2 timer før eller 4 timer etter oralt Vocabria (se pkt. 4.4).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin gir signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjon i plasma, noe som sannsynligvis fører til tap av terapeutisk effekt. Doseanbefalinger for ko-administrering av Vocabria med rifampicin har ikke blitt fastslått, og ko-administrering av Vocabria med rifampicin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin kan gi signifikant reduksjon av kabotegravirkonsentrasjoner i plasma, samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 8 %	Rifabutin gav ingen signifikant endring av kabotegravirkonsentrasjon i plasma. Ingen dosejustering er nødvendig. Før innledning av kabotegravirterapi skal produktinformasjonen om den forskrevne Vocabria-injeksjonen konsulteres vedrørende samtidig bruk med rifabutin.
<i>Orale prevensjonsmidler</i>		
Etinyløstradiol (EE) og levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 %	Kabotegravir gav ingen signifikant, klinisk relevant endring av etinyløstradiol- og levonorgestrelkonsentrasjoner i plasma. Det er ikke nødvendig med

Legemidler etter terapeutiske områder	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittsendring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
	LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	dosejustering av orale prevensjonsmidler ved ko-administrering med Vocabria-tabletter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det begrenset mengde data på bruk av kabotegravir hos gravide kvinner. Effekten av Vocabria på graviditet hos mennesker er ukjent.

Kabotegravir viste ingen teratogene effekter under studier på drektige rotter og kaniner, men eksponering for doser høyere enn den terapeutiske dosen viste reproduksjonstoksisitet hos dyr (se pkt. 5.3). Relevansen for graviditet hos mennesker er ukjent.

Vocabria-tabletter er ikke anbefalt under graviditet med mindre den forventede nytten oppveier for den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er forventet at kabotegravir skilles ut i morsmelk hos mennesker basert på dyredata, selv om dette ikke har blitt bekreftet hos mennesker.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av kabotegravir på fertilitet hos menn eller kvinner. Dyrestudier indikerer ingen effekter av kabotegravir på fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter skal informeres om at det er rapportert om svimmelhet, tretthet (fatigue) og døsighet under behandling med Vocabria. Det skal tas høyde for pasientens kliniske status og Vocabrias bivirkningsprofil ved vurdering av pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningen fra studier med månedlig dose var hodepine (opptil 12 %) og pyreksi⁴ (10 %).

De hyppigst rapporterte bivirkningene, vurdert av utprøveren som årsaksmessig relatert, fra ATLAS-2M med annenhver-månedlig dose var reaksjoner på injeksjonsstedet (76 %), hodepine (7 %) og pyreksi⁴ (7 %).

SCAR-ene SJS og TEN er rapportert i forbindelse med kabotegravirbehandling (se pkt 4.4.).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er påvist for kabotegravir og rilpivirin er oppført i tabell 3 etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 3 Oppsummert tabell over bivirkninger¹

MedDRA-organklasser (SOC)	Frekvenskategori	Bivirkninger for Vocabria + rilpivirin-regimet
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlig	Hypersensitivitet*
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon Angst Unormale drømmer Insomni
	Mindre vanlige	Selvmoedsforsøk; Selvmordstanker (særlig hos pasienter med en tidligere psykiatrisk lidelse)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døsighet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme Oppkast Abdominal smerte ² Flatulens Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Levertoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett ³
	Mindre vanlige	Urtikaria* Angioødem*
	Svært sjeldne	Stevens-Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi ⁴
	Vanlige	Fatigue Asteni Generell sykdomsfølelse
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning
	Mindre vanlige	Økt transaminase Økt bilirubin i blodet

¹ Frekvensen av de identifiserte bivirkningene er basert på alle rapporterte hendelser av bivirkningen og er ikke begrenset til de som i det minste anses som mulig av utprøver.

² Abdominalsmerte omfatter følgende MedDRA-foretrukke gruppetermer: øvre abdominalsmerte.

³ Utslett omfatter følgende MedDRA-foretrukke gruppetermer: utslett, utslett erytematøst, utslett generalisert, utslett makulært, utslett makulopapulært, utslett morbilliformt, utslett papulært, utslett pruritisk.

⁴ Pyreksi omfatter følgende MedDRA-foretrukke gruppetermer: varm følelse, økt kroppstemperatur.

*Vennligst se pkt. 4.4

Samlet sikkerhetsprofil ved uke 96 og uke 124 i FLAIR-studien var sammenfallende med den som ble observert ved uke 48, og ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert. I FLAIR-studiens forlengelsesfase var oppstart av injeksjonsregimet med Vocabria og rilpivirin uten oral startbehandling (direkte på injeksjon) ikke forbundet med nye sikkerhetsproblemer relatert til utelatelse av den orale oppstartsfasen (se pkt. 5.1).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vektøkning

Ved uke 48 hadde pasienter i studiene FLAIR og ATLAS som fikk Vocabria pluss rilpivirin, lagt på seg en median vekt på 1,5 kg. Pasienter som fortsatte den aktuelle antiretrovirale terapien (CAR), la på seg en median vekt på 1,0 kg (samlet analyse). I de individuelle studiene FLAIR og ATLAS var den mediane vektøkningen hos armen som fikk Vocabria pluss rilpivirin, henholdsvis 1,3 kg og 1,8 kg, sammenlignet med 1,5 kg og 0,3 kg hos CAR-armen.

Ved uke 48 var den mediane vektøkningen i ATLAS-2M 1,0 kg hos både dem med månedlig og annenhver-månedlig dose av Vocabria plus rilpivirin.

Endringer i laboratoriekjemi

Små, ikke-progressive økninger i total bilirubin (uten klinisk gulsott) ble sett ved behandling med Vocabria pluss rilpivirin. Disse endringene er ikke vurdert som klinisk relevante, siden de sannsynligvis reflekterer konkurransen mellom kabotegravir og ikke-konjugert bilirubin om en felles clearance-vei (UGT1A1).

Forhøyede transaminaser (ALAT/ASAT) ble sett hos pasienter som fikk Vocabria pluss rilpivirin under kliniske studier. Disse forhøyede verdiene ble primært forbundet med akutt viral hepatitt. Et lavt antall pasienter på oral terapi hadde forhøyede transaminaser forbundet med mistenkt legemiddelrelatert levertoksisitet. Disse endringene var reversible ved seponering av behandling (se pkt. 4.4).

Forhøyede lipaser ble observert under kliniske studier med Vocabria pluss rilpivirin. Grad 3 og 4 lipaseøkninger forekom med en høyere forekomst med Vocabria pluss rilpivirin sammenlignet med CAR. Disse økningene var generelt asymptomatiske og førte ikke til seponering av Vocabria pluss rilpivirin. Ett tilfelle av dødelig pankreatitt med grad 4 lipase og ukontrollerte variabler (inkludert historie med pankreatitt) ble rapportert i ATLAS-2M-studien, hvor årsakssammenheng til injeksjonsregimet kan ikke utelukkes.

Pediatrisk populasjon

Basert på data fra uke 16 (kohort 1C, n=30) og uke 24 analysen (kohort 2, n=144) av MOCHA-studien (IMPAACT 2017) ble ingen nye sikkerhetsproblemer identifisert hos ungdom (i alderen minst 12 år og som veier 35 kg eller mer) sammenlignet med sikkerhetsprofilen etablert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikk behandling for Vocabria-overdose. Ved overdosering skal pasienten gis støttende behandling med egnet overvåkning etter behov.

Kabotegravir er kjent for høy proteinbinding i plasma og dialyse vil derfor sannsynligvis ikke bidra til å fjerne legemidlet fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, integrasehemmer, ATC-kode: J05AJ04

Virkningsmekanisme

Kabotegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA)-integrasjon, som er vesentlig for hiv-replikeringssyklusen.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet i cellekultur

Kabotegravir utviste antiviral aktivitet mot laboratoriestammer av villtype hiv-1 med gjennomsnittlige konsentrasjoner av kabotegravir nødvendig for å redusere viral replikering med 50 prosent (EC_{50})-verdier på 0,22 nM i mononukleære celler i perifert blod (PBMC-er), 0,74 nM i 293T-celler og 0,57 nM i MT-4-celler. Kabotegravir demonstrerte antiviral aktivitet i cellekultur mot et panel av 24 kliniske hiv-1-isolater (tre i hver gruppe av M-klader A, B, C, D, E, F og G, samt tre i gruppe O) med EC_{50} -verdier som varierte fra 0,02 nM til 1,06 nM for hiv-1. Kabotegravir EC_{50} -verdier mot tre kliniske hiv-2-isolater varierte fra 0,10 nM til 0,14 nM. Det er ingen kliniske data tilgjengelig på pasienter med hiv-2.

Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale legemidler

Ingen legemidler med iboende anti-hiv-aktivitet var antagonistisk med kabotegravirs antiretrovirale aktivitet (*in vitro*-undersøkelser ble utført i kombinasjon med rilpivirin, lamivudin, tenofovir og emtricitabin).

Resistens in vitro

Isolasjon fra villtype hiv-1 og aktivitet mot resistente stammer: Virus med > 10-ganger økning i kabotegravir EC_{50} ble ikke sett under 112-dagers passasje av stamme IIIB. Følgende integrase (IN)-mutasjoner viste seg etter passasje av villtype hiv-1 (med T124A-polymorfisme) når kabotegravir var til stede: Q146L (FC (fold-change)-intervall 1,3 – 4,6), S153Y (FC-intervall 2,8–8,4) og I162M (FC = 2,8). Som nevnt ovenfor er påvisningen av T124A et valg av en pre-eksisterende minoritetsvariant som ikke har differensiell følsomhet overfor kabotegravir. Ingen aminosyresubstitusjoner i integraseregionen ble valgt ved passasje av villtype hiv-1 NL-432 når 6,4 nM av kabotegravir var til stede på dag 56.

Blant de multiple mutantene ble den høyeste FC sett med mutanter som inneholdt Q148K eller Q148R. E138K/Q148H gav en 0,92-ganger reduksjon i følsomheten for kabotegravir, men E138K/Q148R gav en 12-ganger reduksjon i følsomheten, og E138K/Q148K gav en 81-ganger reduksjon i følsomheten for kabotegravir. G140C/Q148R og G140S/Q148R gav henholdsvis en 22- og 12-ganger reduksjon i følsomheten for kabotegravir. Mens N155H ikke endret følsomheten for kabotegravir, gav N155H/Q148R en 61-ganger reduksjon i følsomheten for kabotegravir. Andre multiple mutanter som gav en FC mellom 5 og 10, er: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistens in vivo

Antallet pasienter som innfridde kriteriet for bekreftet virologisk svikt (CVF), var lavt på tvers av de samlede FLAIR- og ATLAS-studiene. I den samlede analysen var det 7 CVF-er på kabotegravir pluss rilpivirin (7/591, 1,2 %) og 7 CVF-er på aktuell antiretroviral terapi (7/591, 1,2 %). De tre CVF-ene på kabotegravir pluss rilpivirin i FLAIR med resistensdata, hadde subtype A1. I tillegg hadde 2 av 3 CVF-er behandlingsfremvoksende integrasehemmerresistensforbundet substitusjon Q148R, mens én av de tre hadde G140R med redusert fenotypisk følsomhet for kabotegravir. Alle 3 CVF-er inneholdt én rilpivirinresistensforbundet substitusjon: K101E, E138E/A/K/T eller E138K, og to av de tre viste redusert fenotypisk følsomhet for rilpivirin. De 3 CVF-ene i ATLAS hadde subtype A, A1 og AG. Én av de tre CVF-ene inneholdt den INI-resistensforbundede substitusjonen N155H ved svikt med redusert fenotypisk følsomhet for kabotegravir. Alle tre CVF-er inneholdt én rilpivirinresistensforbundet substitusjon ved svikt: E138A, E138E/K eller E138K, og viste redusert fenotypisk følsomhet for rilpivirin. I to av disse tre CVF-ene ble de rilpivirinresistensforbundede substitusjonene som ble sett ved svikt, også sett ved baseline i PBMC hiv-1-DNA. Den syvende CVF-en (FLAIR) fikk aldri en injeksjon.

Substitusjonene forbundet med resistens for langtidsvirkende kabotegravir-injeksjon, sett i de samlede ATLAS- og FLAIR-forsøkene, var G140R (n=1), Q148R (n=2) og N155H (n=1).

I ATLAS-2M-studien oppfylte 10 pasienter CVF-kriteriet i uke 48: 8 pasienter (1,5 %) i Q8W-armen og 2 pasienter (0,4 %) i Q4W-armen. Åtte pasienter oppfylte CVF-kriteriet i uke 24 eller tidligere.

Ved baseline i Q8W-armen hadde 5 pasienter rilpivirinresistensforbundede mutasjoner av Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A eller E138E/A, og 1 pasient hadde kabotegravirresistensmutasjon, G140G/R (i tillegg til ovenfornevnte Y188Y/F/H/L rilpivirinresistensforbundet mutasjon). Ved tidspunktet for mistenkt virologisk svikt (SVF) i Q8W-armen hadde 6 pasienter rilpivirinresistensforbundede mutasjoner, mens 2 pasienter hadde også K101E og 1 pasient som i tillegg hadde E138E/K fra baseline til SVF-tidspunktet. FC for rilpivirin var over den biologiske cut-off for 7 pasienter og varierte fra 2,4 til 15. Fem av de 6 pasientene med rilpivirinresistensforbundede substitusjon hadde også INSTI-resistensforbundede substitusjoner, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI-substitusjon L74I ble sett hos 4/7 pasienter. Integrasegenotype- og fenotypeanalysen mislyktes for én pasient, og kabotegravirfenotypen var utilgjengelig for en annen. FC-er for Q8W-pasientene varierte fra 0,6 til 9,1 for kabotegravir, 0,8 til 2,2 for dolutegravir og 0,8 til 1,7 for bictegravir.

I Q4W-armen hadde ingen pasienter rilpivirin- eller INSTI-resistensforbundede substitusjoner ved baseline. Én pasient hadde NNRTI-substitusjon G190Q, i kombinasjon med NNRTI-polymorfismen V189I. Ved SVF-tidspunktet hadde én pasient rilpivirinresistensforbundede mutasjoner K101E + M230L mens behandlingen pågikk, og den andre hadde G190Q + V189I NNRTI-substitusjonene med tillegg av V179V/I. Begge pasienter viste redusert fenotypisk følsomhet for rilpivirin. Begge pasienter hadde også INSTI-resistensforbundede mutasjoner, enten Q148R + E138E/K eller N155N/H ved SVF, og 1 pasient hadde redusert følsomhet for kabotegravir. Ingen pasient hadde INSTI-substitusjonen L74I. FC-er for Q4W-pasientene var 1,8 og 4,6 for kabotegravir, 1,0 og 1,4 for dolutegravir og 1,1 og 1,5 for bictegravir.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne

Effekten av kabotegravir pluss rilpivirin har blitt evaluert i to fase III-randomiserte, multisenter, aktiv-kontrollerte, parallell-arm, open-label, non-inferiore studier, FLAIR (studie 201584) og ATLAS (studie 201585). Den primære analysen ble utført etter at alle pasientene hadde fullført uke 48-besøket eller avbrutt studien før tiden.

Virologisk suppresserte pasienter (på forutgående dolutegravir-basert regime i 20 uker)

I FLAIR fikk 629 hiv-1-infiserte, ART-naive (antiretroviral behandling) pasienter et regime med dolutegravirintegrastengoverføringshemmer (INSTI) i 20 uker (enten

dolutegravir/abacavir/lamivudine eller dolutegravir pluss 2 andre nukleoside reverstranskriptasehemmere hvis pasientene var HLA-B*5701-positive). Pasienter som var virologisk supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier per ml, n=566) ble deretter randomisert (1:1) til å få enten kabotegravir pluss rilpivirin-regimet eller forbli på det aktuelle antiretrovirale regimet (CAR). Pasienter som ble randomisert til å få kabotegravir pluss rilpivirin-regimet, innledet behandling med oral innledningsdose med én 30 mg kabotegravir-tablett pluss én 25 mg rilpivirin-tablett daglig i minst 4 uker, etterfulgt av behandling med kabotegravir-injeksjon (måned 1: 600 mg injeksjon, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) pluss rilpivirin-injeksjon (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon) hver måned i ytterligere 44 uker. Denne studien ble forlenget til 96 uker.

Virologisk supprimert pasienter (stabile på forutgående ARV-terapi i minst 6 måneder)

I ATLAS ble 616 hiv-1-infisert, ART-erfarne, virologisk suppresserte (i minst 6 måneder) pasienter (hiv-1 RNA < 50 kopier per ml) randomisert (1:1) og fikk enten kabotegravir pluss rilpivirinregimet eller forble på CAR-regimet. Pasienter som ble randomisert til å få kabotegravir pluss rilpivirin-regimet, innledet behandling med oral innledningsdose med én 30 mg kabotegravir-tablett pluss én 25 mg rilpivirin-tablett daglig i minst 4 uker, etterfulgt av behandling med kabotegravir-injeksjon (måned 1: 600 mg injeksjon, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) pluss rilpivirin-injeksjon (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon) hver måned i ytterligere 44 uker. I ATLAS fikk 50 %, 17 % og 33 % av pasientene en NNRTI, PI eller INI (henholdsvis) som tredje baselinebehandlingslegemiddelklasse forut for randomiseringen, og dette var likt mellom behandlingsarmene.

Samlede data

Ved baseline i den samlede analysen for kabotegravir pluss rilpivirin-armen var den mediane alderen til pasientene 38 år, 27 % var kvinner, 27 % var ikke-hvite, 1 % var ≥ 65 år og 7 % hadde CD4+ celleantall under 350 celler per mm³. Disse egenskapene var tilsvarende mellom behandlingsarmene.

Det primære endepunktet for begge studiene var andelen av pasienter med hiv -1 RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml ved uke 48 (snapshot algorithm for ITT-E-armen).

I en samlet analyse av de to nøkkelstudiene var kabotegravir pluss rilpivirin non-inferior mot CAR hos andelen av pasientene som hadde hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml (henholdsvis 1,9 % og 1,7 %) ved uke 48. Det justerte behandlingsdifferansen mellom kabotegravir pluss rilpivirin og CAR (0,2; 95 % KI: -1,4, 1,7) for den samlede analysen oppnådde non-inferior-kriteriet (øvre grense av 95 % KI under 4 %).

Det primære endepunktet og andre uke 48-resultater for FLAIR og ATLAS, herunder resultater ved viktige baselinefaktorer, er vist i tabell 4 og 5.

Tabell 4 Virologiske resultater av randomisert behandling i FLAIR og ATLAS ved 48 uker (snapshot analysis)

	FLAIR		ATLAS		Samlede data	
	kabotegravir + RPV N=283	CAR N=283	kabotegravir + RPV N=308	CAR N=308	kabotegravir + RPV N=591	CAR N=591
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Ingen virologiske data ved uke 48-vindu (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Årsaker						
Avbrutt studie/studiemedisin på grunn av bivirkning eller død (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Avbrutt studie/studiemedisin av andre årsaker (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Manglende data i løpet av vinduet, men deltok i studien (%)	0	0	0	0	0	0

* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer.

† Omfatter pasienter som avbrøt på grunn av manglende effekt, avbrutt uten å være suppressert.

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, KI = konfidensintervall, CAR = aktuelt antiviralt regime.

Tabell 5 Andel av pasienter med hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml ved uke 48 for viktige baselinefaktorer (Snapshot Outcomes).

Baselinefaktorer		Samlede data fra FLAIR og ATLAS	
		kabotegravir + RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Baseline CD4+ (celler/ mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 til < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Kjønn	Mann	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinne	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rase	Hvit	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Mørkhudet av afrikansk/amerikansk opprinnelse	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiat/annet	0/52	0/48
KMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Alder (år)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Baseline antiviral terapi ved randomisering	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI-er	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

KMI= kroppsmasseindeks

PI= Proteasehemmer
INI= Integrasehemmer
NNRTI= ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer

Både i FLAIR- og ATLAS-studien var behandlingsdifferansen vedrørende baselineegenskaper (antall CD4+, kjønn, rase, KMI, alder, tredje legemiddelbehandlingsklasse ved baseline) sammenlignbare.

Uke 96 FLAIR

I FLAIR-studien ved 96 uker forble resultatene konsistente med resultatene ved 48 uker. Andelen av pasientene med hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml i kabotegravir pluss rilpivirin (n=283) og CAR (n=283) var henholdsvis 3,2 % og 3,2 % (justert behandlingsdifferanse mellom kabotegravir pluss rilpivirin og CAR [0,0; 95 % KI: -2,9, 2,9]). Andelen av pasientene med hiv-1 RNA i plasma < 50 k/ml i kabotegravir pluss rilpivirin og CAR var henholdsvis 87 % og 89 % (justert behandlingsdifferanse mellom kabotegravir pluss rilpivirin og CAR [-2,8; 95 % KI: -8,2, 2,5]).

Uke 124 FLAIR direkte på injeksjon vs oral startbehandling

I FLAIR-studien ble det gjennomført en evaluering av sikkerheten og effekten ved uke 124 for pasienter som valgte å bytte (ved uke 100) fra abakavir/dolutegravir/lamivudin til kabotegravir pluss rilpivirin i forlengelsesfasen. Pasientene ble gitt muligheten til å bytte med eller uten en oral oppstartsfase. Dette skapte en oral startbehandlingsgruppe (OLI) (n=121) og en direkte på injeksjon gruppe (DTI) (n=111).

Ved uke 124 var andelen pasienter med hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml henholdsvis 0,8 % og 0,9 % for oral startbehandling og direkte på injeksjon gruppene. Andelen virologisk suppressjon (hiv-1 RNA < 50 k/ml) var lik i både OLI (93,4 %) og DTI (99,1 %) gruppene.

Dosering hver 2. måned

Virologisk suppresserte pasienter (stabile på forutgående ARV-terapi i minst 6 måneder)

Effekten og sikkerheten av kabotegravir-injeksjon gitt hver 2. måned har blitt evaluert i en fase IIIb-randomisert, multisenter, parallell-arm, open-label, non-inferior studie, ATLAS 2M (207966). Den primære analysen ble utført etter at alle pasientene hadde fullført uke 48-besøket eller avbrutt studien før tiden.

I ATLAS-2M ble 1045 hiv-1-infiserte, ART-erfarne, virologisk suppresserte pasienter randomisert (1:1) og fikk et regime med kabotegravir pluss rilpivirin-injeksjon administrert enten annenhver eller hver måned. Pasienter som innledningsvis ikke var på en kabotegravir/rilpivirin-behandling, mottok oral innledningsbehandling i form av én 30 mg kabotegravir-tablett pluss én 25 mg rilpivirin-tablett daglig i minst 4 uker. Pasienter randomisert til månedlige kabotegravir-injeksjoner (måned 1: 600 mg injeksjon, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) og rilpivirin-injeksjoner (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon) mottok behandling i ytterligere 44 uker. Pasienter randomisert til kabotegravir-injeksjoner annenhver måned (600 mg injeksjon ved månedene 1, 2, 4 og deretter hver 2. måned) og rilpivirin-injeksjoner (900 mg injeksjon ved månedene 1, 2, 4 og deretter hver 2. måned) mottok behandling i ytterligere 44 uker. Forut for randomiseringen fikk henholdsvis 63 %, 13 % og 24 % av pasientene kabotegravir pluss rilpivirin i 0 uker, 1 til 24 uker og > 24 uker.

Ved baseline var den mediane alderen til pasientene 42 år, 27 % var kvinner, 27 % var ikke-hvite, 4 % var ≥ 65 år og 6 % hadde et CD4+-celleantall under 350 celler per mm³. Disse egenskapene var tilsvarende mellom behandlingsarmene.

Det primære endepunktet i ATLAS-2M var andelen av pasienter med hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml ved uke 48 (snapshot algorithm for ITT-E-armen).

I ATLAS-2M var kabotegravir og rilpivirin administrert hver 2. måned non-inferior overfor kabotegravir og rilpivirin administrert hver måned for andelen av pasienter som hadde hiv-1 RNA i plasma ≥ 50 k/ml (hhv. 1,7 % og 1,0 %) ved uke 48. Det justerte behandlingsdifferansen mellom kabotegravir og rilpivirin administrert hver 2. måned og hver måned (0,8; 95 % KI: -0,6, 2,2) oppnådde non-inferior-kriteriet (øvre grense av 95 % KI under 4 %).

Tabell 6 Virologiske resultater av randomisert behandling i ATLAS-2M ved uke 48 (Snapshot analysis)

	Dose hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dose (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
Hiv-1 RNA $\geq$ 50 kopier/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlingsdifferanse i % (95 % KI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Ingen virologiske data ved uke 48-vindu	21 (4,0)	29 (5,5)
Årsaker:		
Avbrutt studie på grunn av bivirkning eller død (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Avbrutt studie av andre årsaker (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Deltok i studien, men manglende data i løpet av vinduet (%)	0	0

* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer.

[†] Omfatter pasienter som avbrøt på grunn av manglende effekt, avbrutt uten å være suppressert.

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, KI = konfidensintervall, CAR = aktuelt antiviralt regime.

Tabell 7 Andel av pasienter med hiv-1 RNA i plasma $\geq$ 50 kopier/ml ved uke 48 for viktige baselinefaktorer (Snapshot Outcomes).

Baseline faktorer		Antall hiv-1 RNA $\geq$ 50 k/ml/totalt vurdert (%)	
		Dose hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dose (Q4W)
CD4+-celletall ved baseline (celler/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 til < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kjønn	Mann	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinne	5/137 (3,5)	0/143
Rase	Hvit	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ikke-hvit	4/152 (2,6)	0/130
	Farget/afroamerikaner	4/101 (4,0)	0/90
	Ikke-farget/afroamerikaner	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
KMI	< 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)
Alder (år)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 til < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Tidligere eksponering CAB/RPV	Ingen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 uker	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 uker	1/126 (0,8)	0/128

KMI= kroppsmasseindeks

I ATLAS-2M-studien var ikke behandlingsdifferansene for det primære endepunktet vedrørende baselineegenskaper (antall CD4+-lymfocytter, kjønn, rase, KMI, alder og tidligere eksponering for kabotegravir/rilpivirin) klinisk relevante.

Effektresultatene ved uke 96 stemmer overens med resultatene av det primære endepunktet ved uke 48. Kabotegravir pluss rilpivirin-injeksjoner administrert hver 2. måned er non-inferior til kabotegravir og rilpivirin administrert hver måned. Andelen av forsøkspersonene som hadde plasma hiv-1 RNA $\geq$ 50 k/ml ved uke 96 med kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned (n=522) og kabotegravir pluss rilpivirin dosert månedlig (n=523) var henholdsvis 2,1 % og 1,1 % (justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og månedlig dosering [1,0; 95 % KI: -0,6, 2,5]). Andelen forsøkspersoner som hadde plasma hiv-1 RNA < 50 k/ml ved uke 96 med kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og kabotegravir pluss rilpivirin dosert månedlig var henholdsvis 91 % og 90,2 % (justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og månedlig dosering [0,8; 95 % KI: -2,8, 4,3]).

Effektresultatene ved uke 152 stemmer overens med resultatene av det primære endepunktet ved uke 48 og ved uke 96. Kabotegravir pluss rilpivirin-injeksjoner administrert hver 2. måned er non-inferior til kabotegravir og rilpivirin administrert hver måned. I en ITT-analyse var andelen forsøkspersoner som hadde plasma hiv-1 RNA $\geq$ 50 k/ml ved uke 152 med kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned (n=522) og kabotegravir pluss rilpivirin dosert månedlig (n=523) henholdsvis 2,7 % og 1,0 % (justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir plus rilpivirin dosert hver 2. måned og månedlig dosering [1,7; 95 % KI: 0,1, 3,3]). I en ITT-analyse var andelen forsøkspersoner som hadde plasma hiv-1 RNA < 50 k/ml ved uke 152 med kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og kabotegravir pluss rilpivirin dosert månedlig henholdsvis 87 % og 86 % (justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir pluss rilpivirin dosert hver 2. måned og månedlig dosering [1,5; 95 % KI: -2,6, 5,6]).

Post-hoc-analyser

Multivariable analyser av samlede fase 3-studier (ATLAS gjennom 96 uker, FLAIR gjennom 124 uker og ATLAS-2M gjennom 152 uker) undersøkte påvirkningen av ulike faktorer på risikoen for CVF. Baselinefaktorene (BFA) undersøkte virale- og deltakeregenskaper ved baseline og doseregime; og den multivariable analysen (MVA) inkluderte baselinefaktorene og inkorporerte post-baseline forventede legemiddelkonsentrasjoner i plasma på bekreftet virologisk svikt (CVF) ved hjelp av regresjonsmodellering med en variabelvalg-prosedyre. Etter 4291 samlede personår var den ujusterte CVF insidensraten 0,54 per 100 personår. 23 CVF-er ble rapportert (1,4 % av 1651 individer i disse studiene).

BFA demonstrerte rilpivirin-resistensmutasjoner (insidensrate-ratio IRR=21,65, $p<0,0001$). Hiv-1 subtype A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$), og kroppsmasseindeks (IRR=1,09 per 1 enhetsøkning, $p=0,04$; IRR=3,97 av ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) var assosiert med CVF. Andre variabler, herunder Q4W- eller Q8W-dosering, kvinnelig kjønn eller CAB/INSTI resistensmutasjoner, hadde ingen signifikant relasjon med CVF. En kombinasjon av minst to av følgende viktige baselinefaktorer var forbundet med en økt risiko for CVF: rilpivirinresistensmutasjoner, hiv-1-subtype A6/A1 eller KMI ≥ 30 kg/m² (se tabell 8).

Tabell 8 Virologiske resultater etter forekomst av baselineneøkkelfaktorer av rilpivirinresistens mutasjon, subtype A6/A1¹ og KMI ≥ 30 kg/m²

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

¹ Klassifisering av hiv-1-subtype A1 eller A6 basert på Los Alamos National Library-panel fra hiv-sekvensdatabasen (juni 2020)

² Basert på FDA Snapshot algorithm for RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 for ATLAS, ved uke 124 for FLAIR, ved uke 152 for ATLAS-2M.

³ Definert som to påfølgende målinger av hiv RNA ≥ 200 kopier/ml.

⁴ Positiv prediktiv verdi (PPV) < 2 %, negativ prediktiv verdi (NPV) 98,5 %, sensitivitet 34,8 %, spesifisitet 71,9 %

⁵ PPV 19,3 %, NPV 99,1 %, sensitivitet 47,8 %, spesifisitet 96,7 %

⁶ Analysedatasettet med alle ikke-manglende kovariater for baselinefaktorer (av totalt 1651 individer).

Hos pasienter med minst to av disse risikofaktorene, var andelen forsøkspersoner som hadde en CVF høyere enn det som ble observert for pasienter med ingen eller én risikofaktor, med CVF identifisert hos 6/24 pasienter [25,0 %, 95 % KI (9,8 %, 46,7 %)] behandlet med hver 2. månedlig doseringsregimet og 5/33 pasienter [15,2 %, 95 % KI (5,1 %, 31,9 %)] behandlet med det månedlige doseringsregimet.

Oral erstatning med andre ART-er

I en retrospektiv analyse av samlede data fra 3 kliniske studier (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/studie 200056), var 29 forsøkspersoner inkludert som fikk oral erstatning i en gjennomsnittlig periode på 59 dager (25. og 75. persentil 53-135) med annen ART enn kabotegravir pluss rilpivirin (alternativ oral erstatning) i løpet av behandling med kabotegravir pluss rilpivirin langtidsvirkende (LA) intramuskulære (i.m.) injeksjoner. Den gjennomsnittlige alderen hos forsøkspersonene var 32 år, 14 % var kvinner, 31 % var ikke-hvite, 97 % fikk et integrasehemmer-regime (INI-basert) for alternativ oral erstatning, 41 % fikk en NNRTI som del av deres alternative orale overgangsregime (inkludert rilpivirin i 11/12 tilfeller), og 62 % fikk en NRTI. Tre forsøkspersoner trakk seg i løpet av den orale overgangen eller kort tid etter den orale overgangen av grunner som ikke er knyttet til sikkerhet. Majoriteten (≥ 96 %) av forsøkspersonene opprettholdt virologisk suppressjon (plasma hiv-1 RNA < 50 k/ml). I løpet av overgangen med alternativ oral erstatning og i løpet av perioden etter alternativ oral erstatning (opp til 2 kabotegravir pluss rilpivirin-injeksjoner etter oral erstatning), var det ikke observert noen tilfeller av CVF (plasma hiv-1 RNA ≥ 200 k/ml).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet, toleranse og farmakokinetikken (PK) til langtidsvirkende kabotegravir-injeksjon i kombinasjon med langtidsvirkende rilpivirin hos ungdom har blitt evaluert i en pågående fase I/II multisenter, åpen, ikke-komparativ studie, MOCHA (IMPAACT 2017).

I kohort 2 av denne studien avbrøt 144 virologisk suppresserte ungdommer sitt CART-regime før studien og fikk en 30 mg kabotegravir-tablett + en 25 mg rilpivirin-tablett daglig i minst 4 uker etterfulgt av kabotegravir intramuskulære injeksjoner hver 2. måned (måned 1 og 2: 600 mg, og deretter 900 mg hver 2. måned) og rilpivirin intramuskulære injeksjoner (måned 1 og 2: 900 mg, og deretter 900 mg hver 2. måned).

Ved baseline var medianalderen for deltakerne 15,0 år, medianvekten var 48,5 kg (område: 35,2, 100,9), median KMI var 19,5 kg/m² (område: 16,0, 34,3), 51,4 % var kvinner, 98,6 % var ikke-hvite, og 4 deltagere hadde CD4⁺ celletall mindre enn 350 celler per mm³.

Antiviral aktivitet ble vurdert som et sekundært mål, med 139 av de 144 deltakerne (96,5 %) (snapshot algoritme) som forble virologisk suppressert (plasma hiv-1 RNA verdi < 50 k/ml) ved uke 24.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kabotegravir filmdrasjerte tabletter og depotinjeksjonsvæske, suspensjon i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandlingen av hiv-1-infeksjon. Se pkt. 4.2. for informasjon om pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Voksne

Kabotegravirs farmakogenitikk er tilsvarende mellom friske og hiv-infiserte personer. Variansen i FK for kabotegravir er moderat. Hos friske personer som deltok i fase I-studier, varierte CVb % for AUC, $C_{\max}$ og C_{τ} mellom deltakerne fra 26 til 34 % på tvers av studier med friske deltakere og fra 28 til 56 % på tvers av studier med hiv-1-infiserte deltakere. Variabilitet per deltaker (CVw%) er lavere enn variabiliteten mellom deltakere.

Tabell 9 Farmakokinetiske parametere etter oralt kabotegravir én gang daglig hos voksne deltagere

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk gjennomsnitt (5 ^{te} , 95 ^{te} prosentil) ^a		
		AUC _(0-τ) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{τ} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Oral innledning ^c	30 mg én gang daglig	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

^a Farmakokinetiske parameterverdier basert på samlede individuelle post-hoc-estimer i FLAIR og ATLAS fra kabotegravirpopulasjons farmakokinetisk modell (n = 581)

^b τ er doseringsintervall: 24 timer for oral administrasjon.

^c Farmakokinetiske parameterverdier for oral innledning representerer steady-state.

Absorpsjon

Kabotegravir absorberes raskt etter oral administrering med median $T_{\max}$ ved 3 timer etter dose for tablettformulering. Med dosering én gang daglig oppnås farmakokinetisk steady-state etter 7 dager. Kabotegravir kan administreres med eller uten mat. Mat økte graden av absorpsjon av kabotegravir. Kabotegravirs biotilgjengelighet er uavhengig av måltidets innhold: måltid med mye fett økte AUC_(0- ∞) for kabotegravir med 14 % og økte $C_{\max}$ med 14 % relativt til administrasjon uten mat. Disse økningene er ikke klinisk signifikante. Kabotegravirs absolutte biotilgjengelighet er ikke fastslått.

Distribusjon

Kabotegravir har sterk binding (> 99 %) til humane plasmaproteiner, basert på *in vitro*-data. Etter administrering av orale tabletter var det gjennomsnittlig registrerbare orale distribusjonsvolumet (V_z/F) i plasma 12,3 l. Hos mennesker var estimatet av plasma-kabotegravir V_z/F 5,27 l, og V_p/F var 2,43 l. Disse volumestimatene, sammen med antakelsen om høy biotilgjengelighet, anslår noe distribusjon av kabotegravir til det ekstracellulære rommet.

Kabotegravir forekommer i det reproduktive systemet hos kvinner og menn. Median for cervikalt og vaginalt vev: Plasmaforhold varierte mellom 0,16 og 0,28, og median for rektalt vev: Plasmaforhold var $\leq 0,08$ etter en enkel intramuskulær injeksjon (i.m.) på 400 mg ved uke 4, 8 og 12 etter dose.

Kabotegravir forekommer i cerebrospinal væske (CSF). Hos hiv-infiserte pasienter på et regime med kabotegravir-injeksjon pluss rilpivirin-injeksjon, var forholdet mellom kabotegravir i CSF og plasmakonsentrasjon [median (intervall)] (n=16) 0,003 (intervall: 0,002 til 0,004) én uke etter en injeksjon av langtidsvirkende kabotegravir (Q4W or Q8W) ved steady-state. I samsvar med terapeutiske kabotegravirkonsentrasjoner i CSF var hiv-1 RNA i CSF (n=16) < 50 k/ml hos 100 % og < 2 k/ml i 15/16 (94 %) av pasientene. På samme tidspunkt var hiv-1 RNA i plasma (n=18) < 50 k/ml hos 100 % og < 2 k/ml hos 12/18 (66,7 %) av pasientene.

In vitro var kabotegravir ikke et substrat av organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 eller organisk kationtransportør (OCT1).

Biotransformasjon

Kabotegravir metaboliseres primært ved UGT1A1 med en liten UGT1A9 komponent. Kabotegravir er den dominerende sirkulasjonsbestanddelen i plasma og utgjør > 90 % av totalt radiokarbon i plasma. Etter oral administrering hos mennesker elimineres kabotegravir primært via metabolisme, nyreeliminering av uendret kabotegravir er lav (< 1 % av dosen). Førtisju prosent av den totale orale dosen skilles ut i avføringen som uendret kabotegravir. Det er ikke kjent om dette helt eller delvis skyldes ikke-adsorbert legemiddel eller utskilling av glukuronid-konjugatet i galleveiene, som kan brytes ytterligere ned og danne hovedsammensetningen i tarmens hulrom. Forekomst av kabotegravir ble sett i galleprøver fra tolvfingertarmen. Den glukuronide metabolitten forekom også i noen, men ikke alle, galleprøver fra tolvfingertarmen. Tjuesju prosent av den totale orale dosen skilles ut i urinen, primært som en glukuronid metabolitt (75 % av urinradioaktivitet, 20 % av total dose).

Kabotegravir er ikke en klinisk relevant hemmer av følgende enzymer og transportører: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, transportprotein for gallesyrer til galle (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug og toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug resistance protein (MRP) 2 eller MRP4.

Eliminasjon

Kabotegravir har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 41 t og en registrerbar clearance (CL/F) på 0,21 l per time.

Polymorfismer

I en meta-analyse i forsøk med friske og hiv-infiserte personer hadde personer med UGT1A1-genotyper som viste dårlig kabotegravirmetabolisme, en 1,3 til 1,5-ganger gjennomsnittlig økning i steady-state kabotegravir AUC, C_{max} og C_{tau} sammenlignet med personer med genotyper forbundet med normal metabolisme via UGT1A1. Disse avvikene er ikke vurdert som klinisk relevante. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med UGT1A1-polymorfismer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av kjønn er derfor ikke nødvendig.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av rase på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av rase er derfor ikke nødvendig.

Kroppsmasseindeks (KMI)

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen klinisk relevant effekt av KMI på eksponeringen av kabotegravir. Dosejustering på basis av KMI er derfor ikke nødvendig.

Eldre

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av kabotegravir viste ingen klinisk relevant effekt av alder på eksponeringen av kabotegravir. Farmakokinetiske data for kabotegravir hos pasienter som er > 65 år, er begrensede.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke sett klinisk betydningsfulle farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 15 til < 30 ml/min og ikke på dialyse) og tilsvarende friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ikke på dialyse). Kabotegravir er ikke undersøkt hos pasienter på dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke sett klinisk betydningsfulle farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og tilsvarende friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B). Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C) på farmakokinetikken til kabotegravir har ikke blitt undersøkt.

Pediatrisk populasjon

Populasjonsfarmakokinetiske simuleringer avdekket ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering mellom ungdom (minst 12 år gamle og som veier 35 kg eller mer) og hiv-1 infiserte og uinfiserte voksne deltakere fra utviklingsprogrammet for kabotegravir, derfor er det ikke nødvendig med dosejustering for ungdom som veier ≥ 35 kg.

Tabell 10 Farmakokinetiske parametre etter kabotegravir oralt én gang daglig hos unge deltakere i alderen 12 år til under 18 år (≥ 35 kg).

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk gjennomsnitt (5., 95. prosentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{m.}$)
Oral innledning ^c	30 mg én gang daglig	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

^a Farmakokinetiske (FK) parameterverdier var basert på individuelle post-hoc-estimer fra populasjons-FK-modeller i både en hiv-1 infisert ungdomspopulasjon (n=147) som veide 35,2 - 98,5 kg og en ungdomspopulasjon som ikke var hiv-1 infisert (n=62) som veide 39,9 - 167 kg.

^b tau er doseringsintervall: 24 timer for oral administrasjon.

^c oral innledning farmakokinetiske parameterverdier representerer steady-state.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese og mutagenese

Kabotegravir var ikke mutagent eller klastogent under bruk av *in vitro*-tester på bakterier og kultiverte pattedyrceller samt i en mikronukleær *in vivo*-analyse på gnagere. Kabotegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier på mus og rotte.

Reproduktive toksikologistudier

Det ble ikke sett noen effekt på fertilitet hos rotter som ble gitt kabotegravir i oraler dose på opptil 1000 mg/kg/dag (> 20 ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt dose).

I en embryo-føtal utviklingsstudie ble det ikke sett negative utviklingsresultater etter oral administrering av kabotegravir hos drektige kaniner opptil en maternal toksisk dose 2000 mg/kg/dag (0,66 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD) eller hos drektige rotter ved doser opptil 1000 mg/kg/dag (> 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD). Hos rotter ble det sett endringer i føtal vekst (reduert kroppsvekt) ved 1000 mg/kg/dag. Studier på drektige rotter viste at kabotegravir krysser placenta og kan bli registrert i føtalt vev.

I pre- og post-natale (PPN) studier på rotter induserte kabotegravir reproducerbart en forsinket start av fødsel samt en økning av antallet dødfødsler og neonatal mortalitet ved 1000 mg/kg/dag (> 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD). En lavere dose på 5 mg/kg/dag (ca. 10 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD) av kabotegravir var ikke forbundet med forsinket fødsel eller neonatal mortalitet. I studier på kaniner og rotter ble det ikke sett noen effekt på overlevelse hos fostrene ved forløsning med keisersnitt. Tatt i betraktning eksponeringsforholdet er relevansen for mennesker ukjent.

Toksisitet ved gjentatt dose

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser av kabotegravir har blitt evaluert i gjentatte toksisitetsstudier med oral dose på rotter (26 uker) og aper (39 uker). Det ble ikke sett negative legemiddelrelaterte effekter hos rotter eller aper som fikk kabotegravir oralt med doser opptil henholdsvis 1000 mg/kg/dag eller 500 mg/kg/dag.

I en 14- og 28-dagers toksisitetsstudie på aper ble det sett gastro-intestinale (GI) effekter (vekttap, oppkast, løs/vandig avføring samt moderat til alvorlig dehydrering). Dette skyldtes lokal legemiddeladministrering og ikke systemisk toksisitet.

I en 3-måneders studie på rotter der kabotegravir ble administrert med månedlig sub-kutan (s.c.) injeksjon (opptil 100 mg/kg/dose), månedlig i.m.-injeksjon (opptil 75 mg/kg/dose) eller ukentlig s.c.injeksjon (100 mg/kg/dose), ble det ikke registrert bivirkninger og ingen nye målorgantoksiteter (ved eksponeringer > 30 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD av 400 mg i.m.-dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystalinsk cellulose (E 460)
Hypromellose (E 464)
Natriumstivelsesglykolat
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Makrogol (E 1521)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite HDPE (polyetylen med høy tetthet) bokser lukket med barnesikrede lukkeanordninger av polypropylen, med en polyetylenbelagt induksjonsvarmeforseglet folie. Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1481/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

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

Tabletter, filmdrasjerte

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen vil gjennomføre en prospektiv korhortstudie (COMBINE-2-studien) for å vurdere klinisk effektivitet, etterlevelse, varighet og seponering etter initiering av langtidsvirkende regime med kabotegravir og rilpivirin. Studien vil også overvåke resistens og respons på enhert antiretroviralt regime blandt pasienter som byttet fra langtidsvirkende regime med kabotegravir og rilpivirin til et annet regime. Innehaver av markedsføringstillatelsen vil sende inn foreløpige studieresultater årlig og de endelige resultatene fra studien innen september 2026	September 2026
Innehaver av markedsføringstillatelsen vil gjennomføre en real-world, femårlig medisnutnyttelsesstudie (DUS). Denne observasjonskohortstudien har som mål å bedre forstå pasientpopulasjonen som får langtidsvirkende injeksjon med kabotegravir og rilpivirin i rutinemessig klinisk praksis. Studien vil undersøke bruksmønster, etterlevelse, og klinisk effekt av disse regimene etter markedsføring og monitorere for resistens blandt pasienter med virologisk svikt der data om resistenstesting er tilgjengelig. Innehaver av markedsføringstillatelsen vil sende inn foreløpige studieresultater årlig og de endelige resultatene av DUS innen september 2026.	September 2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – 400 MG INJEKSJONSVÆSKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 400 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
kabotegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 mg kabotegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: mannitol, polysorbat 20, makrogol og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Innhold: 1 hetteglass

1 hetteglassadapter

1 sprøyte

1 injeksjonsnål

2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Åpne her

Til intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1481/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MIDTRE EMBALLASJE**BAKSIDEKORT – 400 MG INJEKSJON****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 400 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
kabotegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les bruksanvisningen før klargjøring av Vocabria
Til intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO****9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN****12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)****13. PRODUKSJONSNUMMER**

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT – 400 MG INJEKSJONSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Vocabria 400 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
kabotegravir
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – 600 MG INJEKSJONSVÆSKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
kabotegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 600 mg kabotegravir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: mannitol, polysorbat 20, makrogol og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Innhold: 1 hetteglass

1 hetteglassadapter

1 sprøyte

1 injeksjonsnål

3 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Åpne her

Til intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1481/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MIDTRE EMBALLASJE**BAKSIDEKORT - 600 MG INJEKSJON****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
kabotegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

3 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les bruksanvisningen før klargjøring av Vocabria
Til intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO****9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN****12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)****13. PRODUKSJONSNUMMER**

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT – 600 MG INJEKSJONSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Vocabria 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
kabotegravir
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 30 mg tabletter, filmdrasjerte
kabotegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg kabotegravir (som natrium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat (se pakningsvedlegg)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1481/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

vocabria

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT – TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vocabria 30 mg tabletter, filmdrasjerte
kabotegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg kabotegravir (som natrium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1481/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vocabria 400 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon kabotegravir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Vocabria er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Vocabria
3. Hvordan Vocabria injeksjon blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vocabria
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vocabria er og hva det brukes mot

Vocabria-injeksjon inneholder virkestoffet kabotegravir. Kabotegravir tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler som kalles *integrasehemmere (INI-er)*.

Vocabria-injeksjon brukes til å behandle hiv-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos voksne og ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som også får et annet antiretroviralt legemiddel kalt rilpivirin, og som har en hiv-1-infeksjon som er under kontroll.

Vocabria-injeksjoner kurerer ikke hiv-infeksjon, de holder mengden virus i kroppen din på et lavt nivå. Dette bidrar til å opprettholde antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som er viktig for kroppens evne til å bekjempe infeksjon.

Vocabria-injeksjon gis alltid i kombinasjon med en annen injeksjon av et antiretroviralt legemiddel kalt *rilpivirin-injeksjon*. Se pakningsvedlegg for rilpivirin for informasjon om dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker Vocabria

Du skal ikke motta en Vocabria-injeksjon:

- dersom du noen gang har utviklet et alvorlig hudutslett, hudavskalling, blemmer og/eller sår i munnen.
- dersom du er **allergisk (overfølsom)** overfor kabotegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar noen av disse legemidlene, siden de kan påvirke måten Vocabria virker på:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (legemidler til behandling av epilepsi og hindre anfall).
 - **rifampicin eller rifapentin** (legemidler til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).

➔ **Snakk med lege** hvis du tror dette gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlig hudreaksjon:

De alvorlig hudreaksjonene Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert svært sjelden i forbindelse med Vocabria. Slutt å bruke Vocabria og søk legehjelp umiddelbart dersom du merker noen av symptomene relatert til disse alvorlig hudreaksjonene.

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget ("Mulige bivirkninger").

Allergisk reaksjon

Vocabria inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en *overfølsomhetsreaksjon*. Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du skal være oppmerksom på mens du får Vocabria.

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Leverproblemer, herunder hepatitt B og/eller C

Snakk med lege hvis du har eller har hatt problemer med leveren, herunder hepatitt B og/eller C. Legen vil vurdere hvor alvorlig leversykdommen er før det besluttes om du kan ta Vocabria.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Enkelte personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon, utvikler andre tilstander som kan være alvorlige.

Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du skal være oppmerksom på mens du tar Vocabria.

Disse omfatter:

- symptomer på infeksjoner
- symptomer på leverskade

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget («Mulige bivirkninger»).

Dersom du får symptomer på infeksjon eller leverskade:

➔ **Snakk umiddelbart med lege.** Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å ha snakket med lege.

Jevnlige oppfølgingstimer er viktig

Det er viktig at du **møter til de planlagte timene** for å få Vocabria-injeksjonen, slik at du kan kontrollere hiv-infeksjonen og hindre at sykdommen blir verre. Snakk med lege hvis du tenker å avbryte behandlingen. Dersom du får Vocabria-injeksjonen for sent eller slutter å få Vocabria, må du ta andre legemidler for å behandle hiv-infeksjon og for å redusere risikoen for å utvikle viral resistens.

Vocabria-injeksjon er et langtidsvirkende legemiddel. Dersom du avslutter behandlingen, kan lave nivåer av kabotegravir (virkestoffet i Vocabria) forbli i systemet ditt i opptil 12 måneder eller mer etter den siste injeksjonen. Disse lave nivåene av kabotegravir vil ikke beskytte deg mot viruset, og viruset kan bli resistent. Du må starte en annen hiv-behandling innen én måned etter din siste Vocabria-injeksjon hvis du får månedlige injeksjoner, og innen to måneder etter din siste Vocabria-injeksjon hvis du får injeksjoner annenhver måned.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til bruk hos barn under 12 års alder eller ungdom som veier mindre enn 35 kg, siden det ikke har blitt undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og Vocabria-injeksjon

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert andre legemidler som er kjøpt uten resept.

Vocabria skal ikke gis i kombinasjon med enkelte andre legemidler. (Se "Du skal ikke ha en Vocabria-injeksjon" tidligere i avsnitt 2.)

Enkelte legemidler kan påvirke måten Vocabria virker på eller gjøre det mer sannsynlig at du får **bivirkninger**. Vocabria kan også påvirke måten enkelte andre legemidler virker på.

Snakk med lege hvis du tar:

- **rifabutin** (til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).
- ➔ **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar dette legemidlet. Legen kan beslutte at du trenger ytterligere kontroller.

Graviditet og amming

Dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid:

- ➔ **Snakk med lege** før du får en Vocabria-injeksjon

Graviditet

- **Vocabria er ikke anbefalt under graviditet.** Om nødvendig vil legen vurdere fordelene for deg mot risikoen for barnet ved å få Vocabria-injeksjoner mens du er gravid. **Snakk med lege på forhånd** dersom du planlegger å bli gravid
- Dersom du har blitt gravid, skal du ikke slutte å møte til timene for å få en Vocabria-injeksjon uten å rådføre deg med lege.

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Vocabria-injeksjon skilles ut i morsmelk. Det er imidlertid risiko for at kabotegravir kan skilles ut i morsmelk i 12 måneder etter den siste injeksjonen av Vocabria.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Vocabria kan gjøre deg svimmel og ha andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

- ➔ **Ikke kjør eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at du ikke er påvirket.

3. Hvordan du bruker Vocabria

Du vil få Vocabria **som en injeksjon**, enten én gang hver måned eller én gang annenhver måned, sammen med en ytterligere injeksjon av et legemiddel som kalles rilpivirin. Legen vil informere deg om doseringsplanen.

En sykepleier eller lege vil gi deg Vocabria i form av en injeksjon i setemuskelen (*intramuskulær injeksjon, eller i.m.-injeksjon*).

Når du starter behandling med Vocabria for første gang kan du og legen bestemme å starte behandling med enten kabotegravir tabletter eller direkte med en Vocabria injeksjon: Dersom dere bestemmer å starte behandling med tabletter, vil legen be deg om:

- å ta én 30 mg Vocabria-tablett og én 25 mg rilpivirin-tablett én gang daglig i omtrent **én måned**
- og deretter få injeksjoner **månedlig eller hver 2. måned.**

Den første måneden med Vocabria og rilpivirin tabletter kalles oral **oppstartsbehandlingsperiode**. Legen vil da vurdere om det er riktig å fortsette med injeksjoner.

Injeksjonsplan for månedlig dose

	Når		
Hvilket legemiddel		Første injeksjon	Fra og med andre injeksjon, hver måned
Vocabria		600 mg injeksjon	400 mg injeksjon hver måned
Rilpivirin		900 mg injeksjon	600 mg injeksjon hver måned

Injeksjonsplan for dose hver 2. måned

Hvilket legemiddel	Når		
		Første og andre injeksjon, én måneds mellomrom	Fra og med tredje injeksjon, hver andre måned
Vocabria		600 mg injeksjon	600 mg injeksjon hver 2. måned
Rilpivirin		900 mg injeksjon	900 mg injeksjon hver 2. måned

Dersom du går glipp av en Vocabria-injeksjon

➔ **Kontakt lege umiddelbart** for å avtale en ny time

Det er viktig at du møter til de jevnlige planlagte timene for å få injeksjonen, slik at du kan kontrollere hiv-infeksjonen og hindre at sykdommen blir verre. Snakk med lege hvis du tenker å avbryte behandlingen.

Snakk med lege hvis du tror du ikke vil kunne få Vocabria-injeksjonen til vanlig tid. Legen kan anbefale at du tar Vocabria-tabletter eller en annen hiv-behandling i stedet inntil du igjen kan få Vocabria-injeksjonen.

Dersom du får for mye Vocabria-injeksjon

En lege eller sykepleier vil gi deg dette legemidlet, så det er lite sannsynlig at du blir gitt for mye. Snakk med legen eller sykepleieren dersom du er usikker.

Ikke slutt å motta Vocabria-injeksjoner uten å ha rådført deg med legen.

Fortsett å motta Vocabria-injeksjoner så lenge legen anbefaler det. Ikke slutt med mindre legen ber deg om det. Dersom du slutter, må legen gi deg en annen hiv-behandling innen én måned etter din siste Vocabria-injeksjon hvis du får månedlige injeksjoner, og innen to måneder etter din siste Vocabria-injeksjon hvis du får injeksjoner annenhver måned, for å redusere risiko for utvikling av viral resistens.

Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål vedrørende bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke Vocabria og søk legehjelp umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

- rødlige ikke-forhøyede, mållignende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer, hudavskalling, sår i munnen, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan innledes med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse). Disse alvorlige hudreaksjonene er svært sjeldne (kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer).

Allergiske reaksjoner

Vocabria inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon.

Dersom du får noen av følgende symptomer:

- Hudreaksjon (utslett, elveblest)
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som gjør det vanskelig å puste
- muskel- eller leddsmerter.

➔ **Kontakt lege umiddelbart.** Legen kan beslutte å ta prøver for å sjekke lever, nyrer eller blod, og kan be deg om å slutte å ta Vocabria.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer:

- hodepine
- reaksjoner på injeksjonsstedet. I kliniske studier var disse generelt milde til moderate og ble mindre hyppige over tid. Symptomer kan omfatte:
 - o svært vanlige: smerte (som sjelden kan inkludere midlertidige vanskeligheter med å gå) og ubehag, hardere vev eller kul
 - o vanlige: rødhet, kløe, hevelse, varme, blåmerker (som kan omfatte misfarging eller en ansamling av blod under huden)
 - o mindre vanlige: nummenhet, liten blødning, verkebyll (ansamling av puss) eller cellulitt (varme, hevelse eller rødhet).
- varm følelse (*pyreksi*), som kan forekomme innen én uke etter injeksjon.

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- depresjon
- angst
- unormale drømmer
- søvnvansker (*insomni*)
- svimmelhet
- kvalmefølelse (*kvalme*)
- oppkast
- magesmerte (*abdominalsmerte*)
- tarmgass (*flatulens*)
- diaré
- utslett
- muskelsmerte (*myalgi*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- svakhetsfølelse (*asteni*)
- generell sykdomsfølelse (*malaise*)
- vektøkning.

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer:

- selvmordsforsøk og selvmordstanker (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere)
- allergisk reaksjon (*hypersensitivitet*)
- elveblest (*urtikaria*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som gjør det vanskelig å puste
- døsighet (*somnolens*)
- følelse av ørhet under eller etter en injeksjon. Dette kan føre til besvimelse
- leverskade (tegn kan omfatte gulfarging av huden og det hvite i øynene, mangelfull appetitt, kløe, øm mage, lys avføring eller uvanlig mørk urin)
- endringer i leverblodprøver (økning i *transaminase* eller økning i *bilirubin*).

Andre bivirkninger som kan vises i blodprøver

- økning i lipase (et stoff som produseres i bukspyttkjertelen)

Andre mulige bivirkninger

Personer som får behandling med Vocabria og rilpivirin mot hiv, kan få andre bivirkninger.

Pankreatitt

Hvis du får sterke smerter i magen kan dette være forårsaket av en betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)

➔ **Snakk med lege**, spesielt hvis smerten sprer seg eller blir verre.

Symptomer på infeksjon og betennelse

Personer med fremskreden hiv-infeksjon (aids) har svakt immunforsvar og større risiko for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Når de starter behandling, blir immunforsvaret sterkere, slik at kroppen starter å bekjempe infeksjoner.

Symptomer på infeksjon og betennelse kan utvikle seg og skyldes enten:

- eldre, skjulte infeksjoner som blusser opp igjen når kroppen starter bekjempelsen
- immunforsvaret angriper friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*).

Symptomene på autoimmune sykdommer kan vise seg mange måneder etter at du har startet å ta et legemiddel mot hiv-infeksjon.

Symptomer kan omfatte:

- **muskelsvakhet** og/eller **muskelsmerte**
- **leddsmerte** eller **hevelse**
- **svakhet** som starter i hendene og føttene og beveger seg oppover i kroppen.
- **hjerterbank** eller **skjelving**
- **hyperaktivitet** (overdreven urolighet og mye bevegelse).

Dersom du får symptomer på infeksjon:

- ➔ **Snakk umiddelbart med lege.** Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å ha snakket med lege.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vocabria

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Skal ikke fryses.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vocabria

- Virkestoffet er kabotegravir.

Hvert hetteglass på 2 ml inneholder 400 mg kabotegravir.

Andre innholdsstoffer er:

Mannitol (E 421)

Polysorbat 20 (E 432)

Makrogol (E 1521)

Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Vocabria ser ut og innholdet i pakningen

Kabotegravir depotinjeksjonsvæske, suspensjon kommer i et brunt hetteglass med gummipropp. Pakningen inneholder også 1 sprøyte, 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonsnål.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Nederland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 800883091

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
iiv.med.info@viihealthcare.com

Nederland

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

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@viihealthcare.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@viihealthcare.com

Portugal

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

Hrvatska**România**

Viiv Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Viiv Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

Viiv Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning for Vocabria 2 ml injeksjon:

Oversikt

En komplett dose krever to injeksjoner: **VOCABRIA og rilpivirin**

2 ml kabotegravir og 2 ml rilpivirin.

Kabotegravir og rilpivirin er suspensjoner som ikke trenger ytterligere fortykning eller rekonstituering.

Klargjøringstrinnene er de samme for begge legemidlene. Følg disse instruksjonene nøye ved klargjøring av injeksjonsvæsken for å unngå lekkasje.

Kabotegravir og rilpivirin er kun til intramuskulær bruk. Begge injeksjoner skal administreres i glutealmuskelregionen.

Merk: Den ventrogluteale muskelen er anbefalt. **Administrasjonsrekkefølgen er ikke viktig.**



Oppbevaringsinformasjon

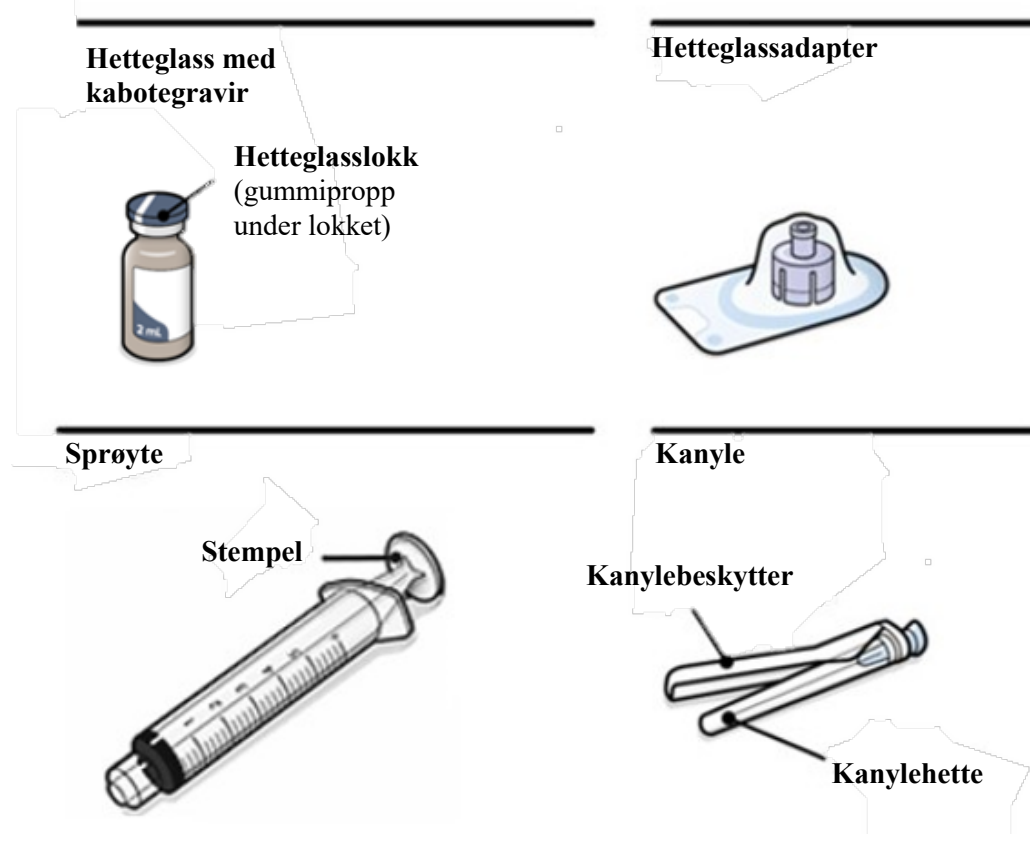
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Skal ikke fryses.

Pakningen inneholder

- 1 hetteglass med kabotegravir
- 1 hetteglassadapter
- 1 sprøyte
- 1 kanyle (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 38 mm (1,5 tommer)])

Ta pasientens kroppsbygning i betraktning og bruk medisinsk dømmekraft i valget av egnet lengde på kanylen.



Du trenger også

- Ikke-sterile hansker
- 2 alkoholservietter
- 2 gaskompresser
- En beholder egnet til skarpe gjenstander

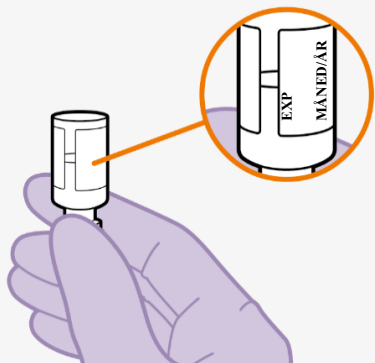
Forsikre deg om at du har rilpivirinpakningen i nærheten før du starter.



Klargjøring

1. Undersøk hetteglasset

**Kontrollér
utløpsdato og
legemidlet**



- Kontrollér at utløpsdatoen ikke er passert.
- Undersøk umiddelbart hetteglasset. Dersom du ser fremmedlegemer, skal du ikke bruke produktet.

Merk: Hetteglasset med kabotegravir har en brun nyanse i glasset.
Ikke bruk hvis utløpsdatoen er passert.

2. Vent i 15 minutter



Vent i 15 minutter



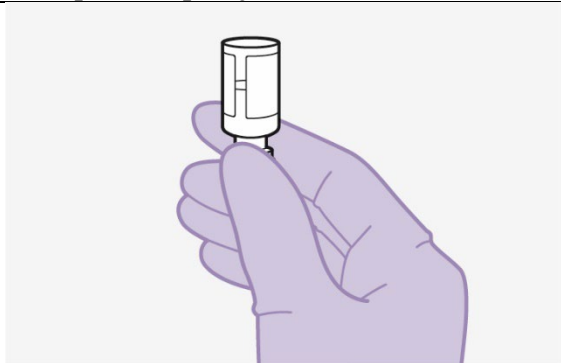
- Dersom pakningen har blitt oppbevart i kjøleskap, tar du den ut og venter i minst 15 minutter før du er klar til å sette injeksjonen, slik at legemidlet oppnår romtemperatur.

3. Rist kraftig



- Hold godt tak i hetteglasset, og rist det kraftig i 10 sekunder som vist.

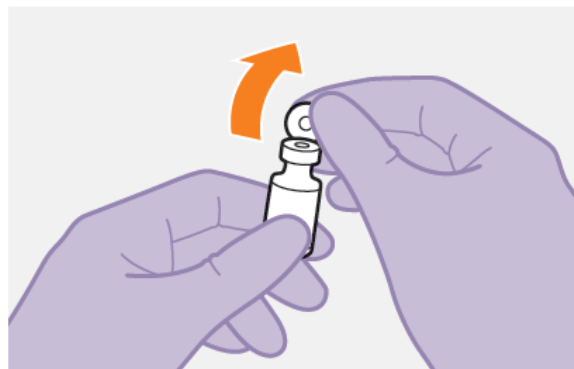
4. Inspiser suspensjonen



- Snu hetteglasset opp ned og sjekk resuspensjonen. Suspensjonen skal være homogen. Dersom suspensjonen ikke er homogen, rist hetteglasset på nytt.
- Det er også normalt å se små luftbobler.

Merk: Rekkefølgen hetteglassene klargjøres i er ikke viktig.

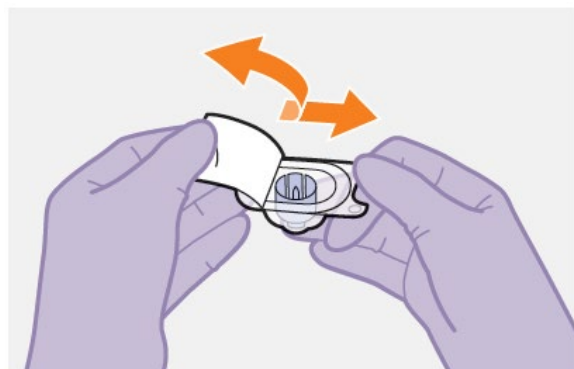
5. Ta av hetteglasslokket



- Ta lokket av hetteglasset.
- Tørk av gummiroppen med en alkoholserviett.

Ikke la noe komme i berøring med gummiroppen etter at du har tørket av den.

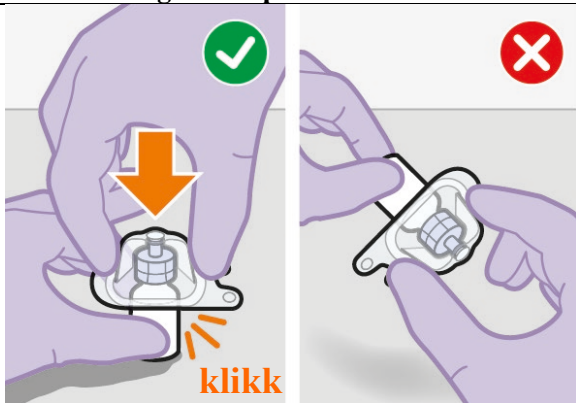
6. Trekk av og åpne hetteglassadapteret



- Trekk av papiret på baksiden av emballasjen på hetteglassadapteret.

Merk: **Ikke** ta adapteret ut av emballasjen før neste trinn. Adapteret **vil ikke** falle ut når emballasjen er snudd opp-ned.

7. Fest hetteglassadapter



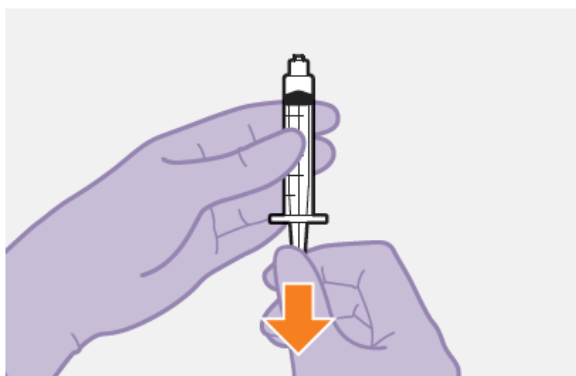
- Plassér hetteglasset på et flatt underlag.
- Trykk hetteglassadapteret rett ned på hetteglasset, som vist.
- Hetteglassadapteret skal klikkes sikkert på plass.

8. Løft av emballasjen



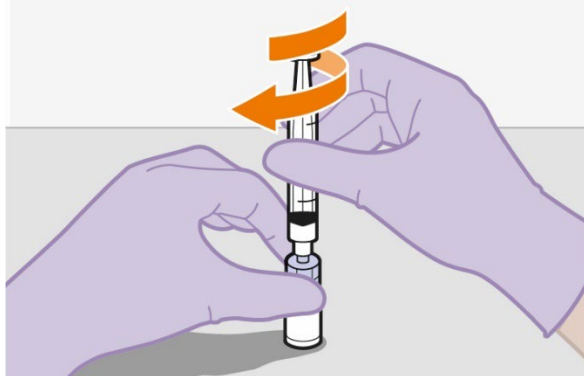
- Løft av emballasjen på hetteglassadapteret, som vist.

9. Klargjør sprøyte



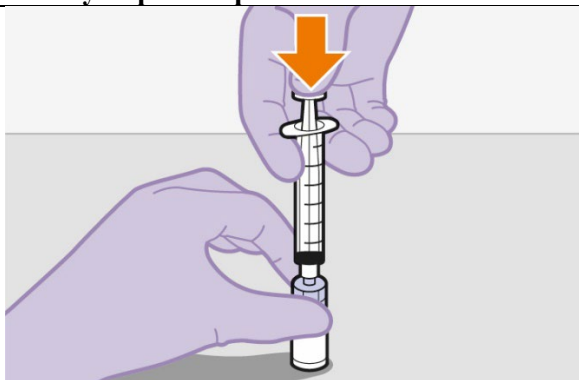
- Ta sprøyten ut av emballasjen.
- Trekk 1 ml med luft inn i sprøyten. Dette vil gjøre det enklere å trekke opp væsken senere.

10. Fest sprøyte



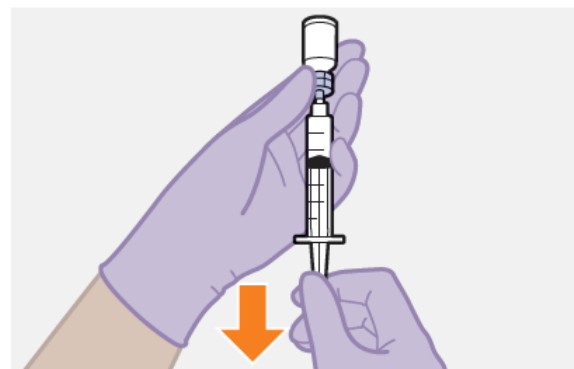
- Hold godt tak i hetteglassadapteret og hetteglasset, som vist.
- Skru sprøyten fast på hetteglassadapteret.

11. Trykk på stempelet



- Trykk stempelet helt ned for å presse luften inn i hetteglasset.

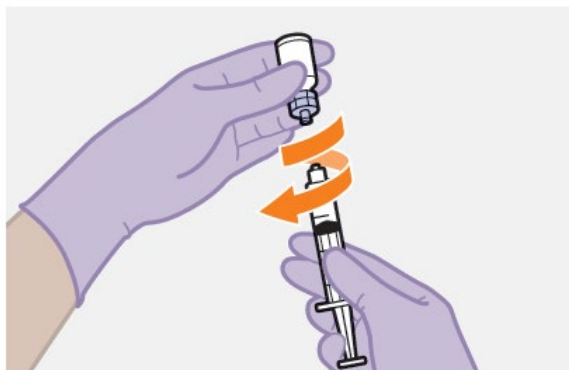
12. Trekk langsomt opp dose



- Snu sprøyten og hetteglasset opp-ned, og trekk langsomt opp så mye av væsken som mulig inn i sprøyten. Det kan være mer væske enn dosemengden.

Merk: Hold sprøyten oppreist for å unngå lekkasje.

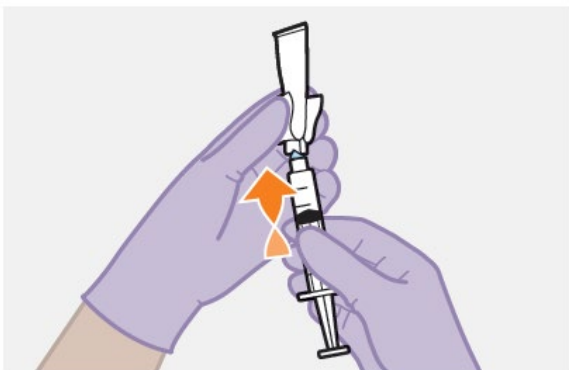
13. Skru av sprøyte



- Hold sprøytestempelet godt fast for å unngå lekkasje, som vist. Det er normalt å føle litt mottrykk.
- Skru sprøyten av hetteglassadapteret ved å holde i hetteglassadapteret, som vist.

Merk: Kontrollér at kabotegravir-suspensjonen ser homogen ut og har en hvit til lyserosa farge.

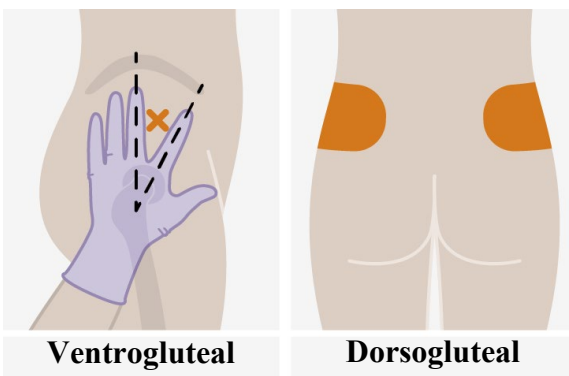
14. Fest kanyle



- Åpne kanyleemballasjen delvis for å få tilgang til kanylens base.
- Hold sprøyten pekende opp, og vri sprøyten fast på kanylen.
- Fjern kanyleemballasjen fra kanylen.

Injeksjon

15. Klargjør injeksjonssted



Ventrogluteal

Dorsogluteal

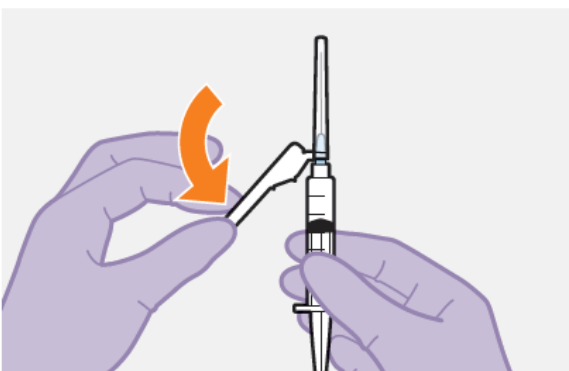
Injeksjoner skal administreres i glutealmuskelregionen. Velg blant følgende områder til injeksjonen:

- Den ventrogluteale muskelen (anbefalt)
- Den dorsogluteale muskelen (øvre ytre kvadrant)

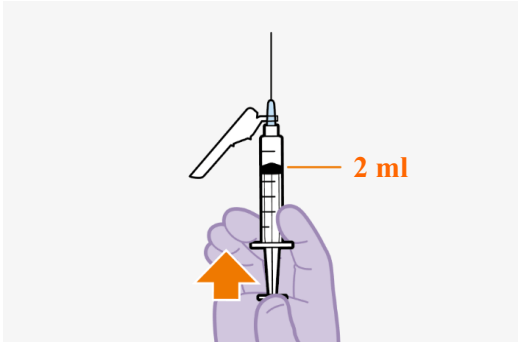
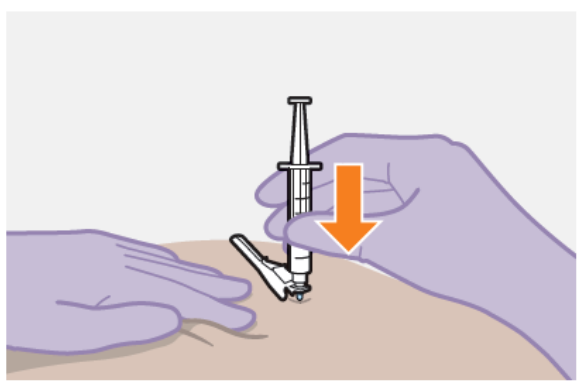
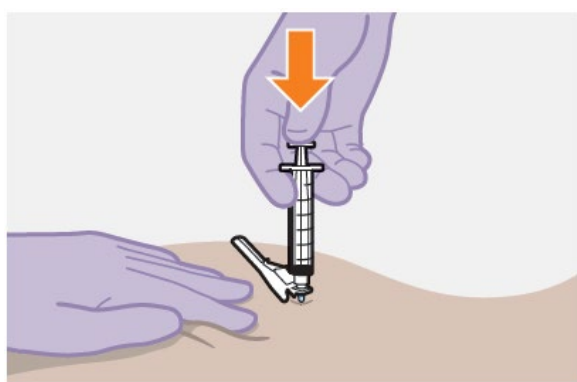
Merk: Skal kun brukes intramuskulært i glutealregionen.

Ikke injiser intravenøst.

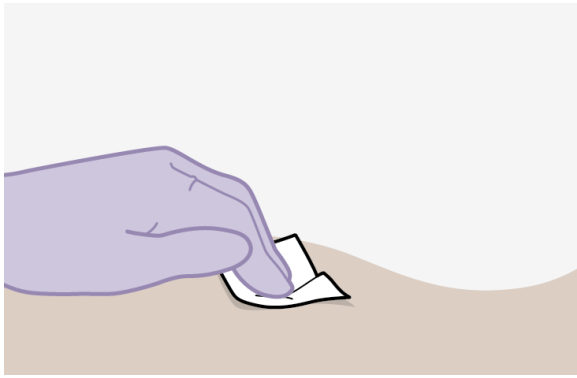
16. Ta av kanyleheten



- Fold kanylebeskytteren bort fra kanylen.
- Trekk av kanylenheten.

17. Fjern overflødig væske 	Hold sprøyten med kanylen pekende opp. Trykk stempelet til 2 ml-dosemerket for å fjerne overflødig væske og eventuelle luftbobler. Merk: Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden lufttørke før du fortsetter.
18. Strekk huden 	Bruk z-spor-injeksjonsteknikk for å redusere legemiddellekkasje fra injeksjonsstedet. - Trekk godt i huden som dekker injeksjonsstedet, forskyv den med ca. 2,5 cm (1 tomme). - Hold huden i denne stillingen for å sette injeksjonen.
19. Før inn kanyle 	Før inn kanylen i hele dens lengde, eller dypt nok til å nå inn til muskelen.
20. Injiser dose 	- Fortsett å holde huden strukket – trykk langsomt stempelet helt ned. - Forsikre deg om at sprøyten er tom. - Trekk ut kanylen, og slipp umiddelbart opp strekken i huden.

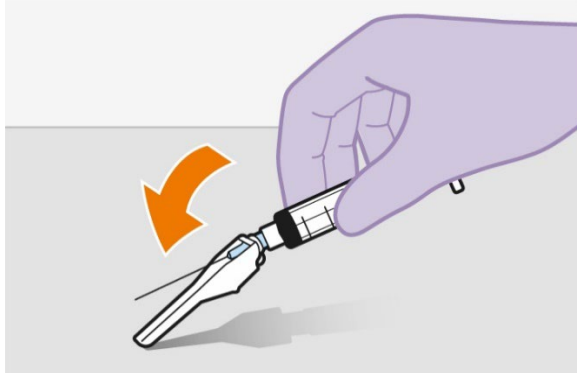
21. Vurder injeksjonsstedet



- Legg trykk på injeksjonsstedet med en gaskompress.
- Bruk en liten bandasje dersom det oppstår en blødning.

Ikke masser området.

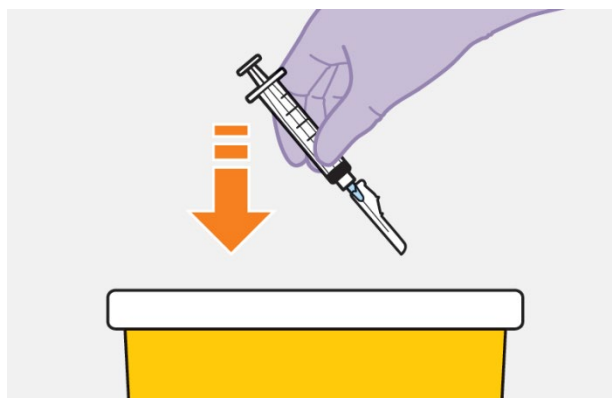
22. Sikre kanylen



- Fold kanylebeskytteren over kanylen.
- Påfør et lett trykk mot en hard overflate for å låse kanylebeskytteren på plass.
- Kanylebeskytteren avgir et klikk når den låses.

Etter injeksjon

23. Kast på sikker måte



- Kast brukte kanyler, sprøyter, hetteglass og hetteglassadaptore ved å følge lokale retningslinjer for helse og sikkerhet.

Gjenta for det andre legemidlet



Dersom du ennå ikke har injisert begge legemidlene, følger du trinnene for klargjøring og injeksjon for rilpivirin, som har sin egen spesifikke bruksanvisning.

Spørsmål og svar

1. Hvor lenge kan legemidlet bli værende i sprøyten?

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør injeksjonen brukes umiddelbart etter at suspensjonen er trukket inn i sprøyten.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 2 timer ved 25 °C.

2. Hvorfor skal jeg injisere luft inn i hetteglasset?

Ved å injisere 1 ml luft inn i hetteglasset blir det enklere å trekke opp dosen i sprøyten.

Uten luft kan noe væske utilsiktet flyte tilbake i hetteglasset, og dette vil gi mindre væske enn tiltenkt i sprøyten.

3. Spiller det noen rolle hvilken rekkefølge jeg gir legemidlene i?

Nei, rekkefølgen er ikke viktig.

4. Dersom emballasjen har blitt oppbevart i kjøleskap, er det trygt å varme opp hetteglasset til romtemperatur raskere?

Det er best å la hetteglasset nå romtemperatur på naturlig måte. Du kan imidlertid bruke varme fra hendene dine for å varme det opp raskere, men forsikre deg om at hetteglasset ikke får en temperatur over 30 °C.

Ikke bruk andre varmemetoder.

5. Hvorfor er det ventrogluteale administrasjonsstedet anbefalt?

Det anbefales å bruke ventroglutea i gluteus medius-muskelen fordi den befinner seg på avstand fra hovednerver og blodårer. Dorsoglutea i gluteus maximus-muskelen kan også brukes dersom det foretrekkes av helsepersonellet. Injeksjonen skal ikke administreres et annet sted.

Vocabria 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon kabotegravir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Vocabria er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Vocabria
3. Hvordan Vocabria injeksjon blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vocabria
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vocabria er og hva det brukes mot

Vocabria-injeksjon inneholder virkestoffet kabotegravir. Kabotegravir tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler som kalles *integrasehemmere (INI-er)*.

Vocabria-injeksjon brukes til å behandle hiv-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos voksne og ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg) som også får et annet antiretroviralt legemiddel kalt rilpivirin, og som har en hiv-1-infeksjon som er under kontroll.

Vocabria-injeksjoner kurerer ikke hiv-infeksjon, de holder mengden virus i kroppen din på et lavt nivå. Dette bidrar til å opprettholde antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som er viktig for kroppens evne til å bekjempe infeksjon.

Vocabria-injeksjon gis alltid i kombinasjon med en annen injeksjon av et antiretroviralt legemiddel kalt *rilpivirin-injeksjon*. Se pakningsvedlegg for rilpivirin for informasjon om dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker Vocabria

Du skal ikke motta en Vocabria-injeksjon:

- dersom du noen gang har utviklet alvorlig hudutslett, hudavskalling, blemmer og/eller sår i munnen.
- dersom du er **allergisk (overfølsom)** overfor kabotegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar noen av disse legemidlene, siden de kan påvirke måten Vocabria virker på:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (legemidler til behandling av epilepsi og hindre anfall).
 - **rifampicin eller rifapentin** (legemidler til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).

➔ **Snakk med lege** hvis du tror dette gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlig hudreaksjon:

De alvorlige hudreaksjonene, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert svært sjelden i forbindelse med Vocabria. Slutt å bruke Vocabria og søk legehjelp umiddelbart hvis du merker noen av symptomene relatert til disse alvorlige hudreaksjonene.

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget ("Mulige bivirkninger").

Allergisk reaksjon

Vocabria inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en *overfølsomhetsreaksjon*. Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du skal være oppmerksom på mens du får Vocabria.

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Leverproblemer, herunder hepatitt B og/eller C

Snakk med lege hvis du har eller har hatt problemer med leveren, herunder hepatitt B og/eller C. Legen vil vurdere hvor alvorlig leversykdommen er før det besluttes om du kan ta Vocabria.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Enkelte personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon, utvikler andre tilstander som kan være alvorlige.

Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du skal være oppmerksom på mens du tar Vocabria.

Disse omfatter:

- symptomer på infeksjoner
- symptomer på leverskade

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget («Mulige bivirkninger»).

Dersom du får symptomer på infeksjon eller leverskade:

➔ **Snakk umiddelbart med lege.** Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å ha snakket med lege.

Jevnlige oppfølgingstimer er viktig

Det er viktig at du **møter til de planlagte timene** for å få Vocabria-injeksjonen, slik at du kan kontrollere hiv-infeksjonen og hindre at sykdommen blir verre. Snakk med lege hvis du tenker å avbryte behandlingen. Dersom du får Vocabria-injeksjonen for sent eller slutter å få Vocabria, må du ta andre legemidler for å behandle hiv-infeksjon og for å redusere risikoen for å utvikle viral resistens.

Vocabria-injeksjon er et langtidsvirkende legemiddel. Dersom du avslutter behandlingen, kan lave nivåer av kabotegravir (virkestoffet i Vocabria) forbli i systemet ditt i opptil 12 måneder eller mer etter den siste injeksjonen. Disse lave nivåene av kabotegravir vil ikke beskytte deg mot viruset, og viruset kan bli resistent. Du må starte en annen hiv-behandling innen én måned etter din siste Vocabria-injeksjon hvis du får månedlige injeksjoner, og innen to måneder etter din siste Vocabria-injeksjon hvis du får injeksjoner annenhver måned.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til bruk hos barn under 12 års alder eller ungdom som veier mindre enn 35 kg, siden det ikke har blitt undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og Vocabria-injeksjon

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert andre legemidler som er kjøpt uten resept.

Vocabria skal ikke gis i kombinasjon med enkelte andre legemidler. (Se "Du skal ikke motta en Vocabria-injeksjon" tidligere i avsnitt 2.)

Enkelte legemidler kan påvirke måten Vocabria virker på eller gjøre det mer sannsynlig at du får **bivirkninger**. Vocabria kan også påvirke måten enkelte andre legemidler virker på.

Snakk med lege hvis du tar:

- **rifabutin** (til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).
- ➔ **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar dette legemidlet. Legen kan beslutte at du trenger ytterligere kontroller.

Graviditet og amming

Dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid:

- ➔ **Snakk med lege** før du får en Vocabria-injeksjon

Graviditet

- **Vocabria er ikke anbefalt under graviditet.** Om nødvendig vil legen vurdere fordelene for deg mot risikoen for barnet ved å få Vocabria-injeksjoner mens du er gravid. **Snakk med lege på forhånd** dersom du planlegger å bli gravid
- Dersom du har blitt gravid, skal du ikke slutte å møte til timene for å få en Vocabria-injeksjon uten å rådføre deg med lege.

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Vocabria-injeksjon skilles ut i morsmelk. Det er imidlertid risiko for at kabotegravir kan skilles ut i morsmelk i 12 måneder etter den siste injeksjonen av Vocabria.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Vocabria kan gjøre deg svimmel og ha andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

- ➔ **Ikke kjør eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at du ikke er påvirket.

3. Hvordan du bruker Vocabria

Du vil få Vocabria **som en injeksjon**, enten én gang hver måned eller én gang annenhver måned, sammen med en ytterligere injeksjon av et legemiddel som kalles rilpivirin. Legen vil informere deg om doseringsplanen.

En sykepleier eller lege vil gi deg Vocabria i form av en injeksjon i setemuskelen (*intramuskulær injeksjon, eller i.m.-injeksjon*).

Når du starter behandling med Vocabria for første gang kan du og legen bestemme å starte behandling med enten Vocabria tabletter eller direkte med en Vocabria injeksjon:

- Dersom dere bestemmer å starte behandling med tabletter, vil legen be deg om:
 - å ta én 30 mg Vocabria-tablett og én 25 mg rilpivirin-tablett én gang daglig i omtrent **én måned**
 - og deretter få injeksjoner **månedlig eller hver 2. måned.**

Den første måneden med Vocabria og rilpivirin tabletter kalles oral **oppstartsbehandlingsperiode**. Legen vil da vurdere om det er riktig å fortsette med injeksjoner.

Injeksjonsplan for månedlig dose

Hvilket legemiddel	Når	
	Første injeksjon	Fra og med andre injeksjon, hver måned
Vocabria	600 mg injeksjon	400 mg injeksjon hver måned
Rilpivirin	900 mg injeksjon	600 mg injeksjon hver måned

Injeksjonsplan for dose hver 2. måned

Hvilket legemiddel	Når	
	Første og andre injeksjon, én måneds mellomrom	Fra og med tredje injeksjon, hver andre måned
Vocabria	600 mg injeksjon	600 mg injeksjon hver 2. måned
Rilpivirin	900 mg injeksjon	900 mg injeksjon hver 2. måned

Dersom du går glipp av en Vocabria-injeksjon

➔ **Kontakt lege umiddelbart** for å avtale en ny time

Det er viktig at du møter til de jevnlige planlagte timene for å få injeksjonen, slik at du kan kontrollere hiv-infeksjonen og hindre at sykdommen blir verre. Snakk med lege hvis du tenker å avbryte behandlingen.

Snakk med lege hvis du tror du ikke vil kunne få Vocabria-injeksjonen til vanlig tid. Legen kan anbefale at du tar Vocabria-tabletter eller en annen hiv-behandling i stedet inntil du igjen kan få Vocabria-injeksjonen.

Dersom du får for mye Vocabria-injeksjon

En lege eller sykepleier vil gi deg dette legemidlet, så det er lite sannsynlig at du blir gitt for mye. Snakk med legen eller sykepleieren dersom du er usikker.

Ikke slutt å motta Vocabria-injeksjoner uten å ha rådført deg med legen.

Fortsett å motta Vocabria-injeksjoner så lenge legen anbefaler det. Ikke slutt med mindre legen ber deg om det. Dersom du slutter, må legen gi deg en annen hiv-behandling innen én måned etter din

siste Vocabria-injeksjon hvis du får månedlige injeksjoner, og innen to måneder etter din siste Vocabria-injeksjon hvis du får injeksjoner annenhver måned, for å redusere risiko for utvikling av viral resistens.

Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål vedrørende bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke Vocabria og søk legehjelp umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

- rødlige ikke-forhøyede, mållignende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer, hudavskalling, sår i munnen, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan innledes med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse). Disse alvorlige hudreaksjonene er svært sjeldne (kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer).

Allergiske reaksjoner

Vocabria inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon.

Dersom du får noen av følgende symptomer:

- Hudreaksjon (utslett, elveblest)
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som gjør det vanskelig å puste
- muskel- eller leddsmerter.

➔ **Kontakt lege umiddelbart.** Legen kan beslutte å ta prøver for å sjekke lever, nyrer eller blod, og kan be deg om å slutte å ta Vocabria.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer:

- hodepine
- reaksjoner på injeksjonsstedet. I kliniske studier var disse generelt milde til moderate og ble mindre hyppige over tid. Symptomer kan omfatte:
 - o svært vanlige: smerte (som sjelden kan inkludere midlertidige vanskeligheter med å gå) og ubehag, hardere vev eller kul
 - o vanlige: rødhet, kløe, hevelse, varme, blåmerker (som kan omfatte misfarging eller en ansamling av blod under huden)
 - o mindre vanlige: nummenhet, liten blødning, verkebyll (ansamling av puss) eller cellulitt (varme, hevelse eller rødhet).
- varm følelse (*pyreksi*), som kan forekomme innen én uke etter injeksjon.

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- depresjon
- angst
- unormale drømmer
- søvnvansker (*insomni*)
- svimmelhet
- kvalmefølelse (*kvalme*)
- oppkast
- magesmerte (*abdominalsmerte*)
- tarmgass (*flatulens*)
- diaré
- utslett
- muskelsmerte (*myalgi*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- svakhetsfølelse (*asteni*)
- generell sykdomsfølelse (*malaise*)
- vektøkning.

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer:

- selvmordsforsøk og selvmordstanker (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere)
- allergisk reaksjon (*hypersensitivitet*)
- elveblest (*urtikaria*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*) som gjør det vanskelig å puste
- døsighet (*somnolens*)
- følelse av ørhet under eller etter en injeksjon. Dette kan føre til besvimelse
- leverskade (tegn kan omfatte gulfarging av huden og det hvite i øynene, mangelfull appetitt, kløe, øm mage, lys avføring eller uvanlig mørk urin)
- endringer i leverblodprøver (økning i *transaminase* eller økning i *bilirubin*).

Andre bivirkninger som kan vises i blodprøver

- økning i lipase (et stoff som produseres i bukspyttkjertelen)

Andre mulige bivirkninger

Personer som får behandling med Vocabria og rilpivirin mot hiv, kan få andre bivirkninger.

Pankreatitt

Hvis du får sterke smerter i magen kan dette være forårsaket av en betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)

➔ **Snakk med lege**, spesielt hvis smerten sprer seg eller blir verre.

Symptomer på infeksjon og betennelse

Personer med fremskreden hiv-infeksjon (aids) har svakt immunforsvar og større risiko for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Når de starter behandling, blir immunforsvaret sterkere, slik at kroppen starter å bekjempe infeksjoner.

Symptomer på infeksjon og betennelse kan utvikle seg og skyldes enten:

- eldre, skjulte infeksjoner som blusser opp igjen når kroppen starter bekjempelsen
- immunforsvaret angriper friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*).

Symptomene på autoimmune sykdommer kan vise seg mange måneder etter at du har startet å ta et legemiddel mot hiv-infeksjon.

Symptomer kan omfatte:

- **muskelsvakhet** og/eller **muskelsmerte**
- **leddsmerte** eller **hevelse**
- **svakhet** som starter i hendene og føttene og beveger seg oppover i kroppen.
- **hjerterbank** eller **skjelving**
- **hyperaktivitet** (overdreven urolighet og mye bevegelse).

Dersom du får symptomer på infeksjon:

- ➔ **Snakk umiddelbart med lege.** Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å ha snakket med lege.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vocabria

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Skal ikke fryses.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vocabria

- Virkestoffet er kabotegravir.

Hvert hetteglass på 3 ml inneholder 600 mg kabotegravir.

Andre innholdsstoffer er:

Mannitol (E 421)

Polysorbat 20 (E 432)

Makrogol (E 1521)

Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Vocabria ser ut og innholdet i pakningen

Kabotegravir depotinjeksjonsvæske, suspensjon kommer i et brunt hetteglass med gummipropp. Pakningen inneholder også 1 sprøyte, 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonsnål.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Nederland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334
info.lt@gsk.com

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
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

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

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**România**

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning for Vocabria 3 ml injeksjon:

Oversikt

En komplett dose krever to injeksjoner: **VOCABRIA og rilpivirin**

3 ml kabotegravir og 3 ml rilpivirin.

Kabotegravir og rilpivirin er suspensjoner som ikke trenger ytterligere fortynning eller rekonstituering. Klargjøringstrinnene er de samme for begge legemidlene. Følg disse instruksjonene nøye ved klargjøring av injeksjonsvæsken for å unngå lekkasje.

Kabotegravir og rilpivirin er kun til intramuskulær bruk. Begge injeksjoner skal administreres i glutealmuskelregionen.

Merk: Den ventrogluteale muskelen er anbefalt. **Administrasjonsrekkefølgen er ikke viktig.**



Oppbevaringsinformasjon

- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Skal ikke fryses.

Pakningen inneholder:

- 1 hetteglass med kabotegravir
- 1 hetteglassadapter
- 1 sprøyte
- 1 injeksjonsnål (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 38 mm (1,5 tommer)])

Ta pasientens kroppsbygning i betraktning og bruk medisinsk dømmekraft i valget av egnet lengde på kanylen.

**Hetteglass med
kabotegravir**

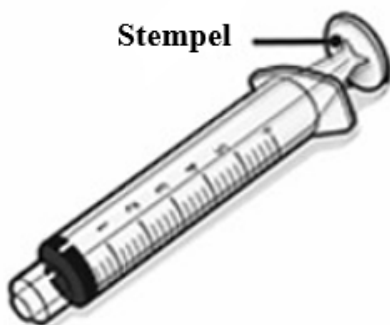


Hetteglasslokk
(gummipropp
under lokket)

Hetteglassadapter



Sprøyte



Stempel

Kanyle

Kanylebeskytter



Kanylehet

Du trenger også

- Ikke-sterile hansker
 - 2 alkoholservietter
 - 2 gaskompresser
 - En beholder egnet til skarpe gjenstander
- Forsikre deg om at du har rilpivirinpakningen i nærheten før du starter.



1 rilpivirin 3 ml pakning



Klargjøring

1. Undersøk hetteglasset

Kontrollér utløpsdato og legemidlet



- Kontrollér at utløpsdatoen ikke er passert.
- Undersøk umiddelbart hetteglasset. Dersom du ser fremmedlegemer, skal du ikke bruke produktet.

Merk: Hetteglasset med kabotegravir har en brun nyanse i glasset.
Ikke bruk hvis utløpsdatoen er passert.

2. Vent i 15 minutter

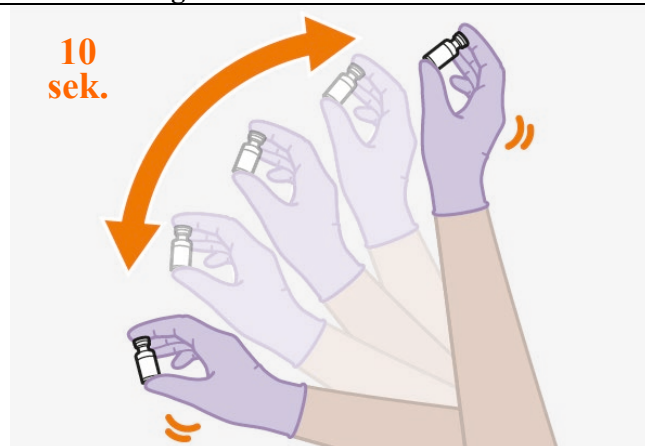


Vent i 15 minutter



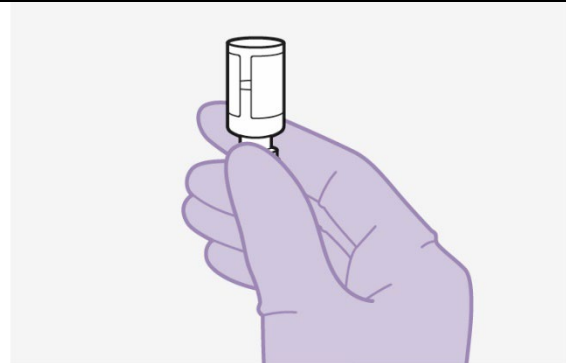
- Dersom pakningen har blitt oppbevart i kjøleskap, tar du den ut og venter i minst 15 minutter før du er klar til å sette injeksjonen, slik at legemidlet oppnår romtemperatur.

3. Rist kraftig



- Hold godt tak i hetteglasset, og rist det kraftig i 10 sekunder som vist.

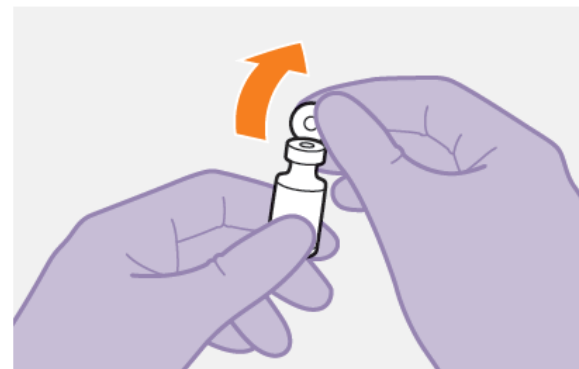
4. Inspiser injeksjonen



- Snu hetteglasset opp ned og sjekk resuspensjonen. Suspensjonen skal være homogen. Dersom suspensjonen ikke er homogen, rist hetteglasset på nytt.
- Det er også normalt å se små luftbobler.

Merk: Rekkefølgen hetteglassene klargjøres i er ikke viktig.

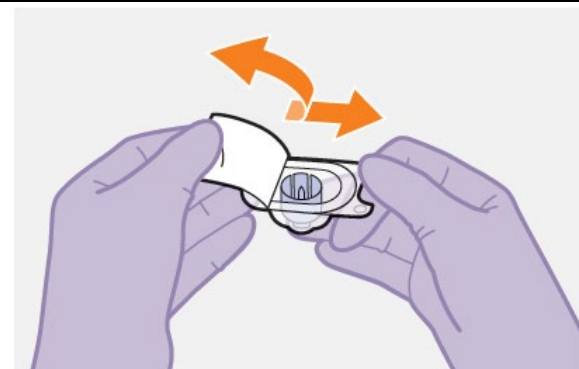
5. Ta av hetteglasslokket



- Ta lokket av hetteglasset.
- Tørk av gummiproppen med en alkoholserviett.

Ikke la noe komme i berøring med gummiproppen etter at du har tørket av den.

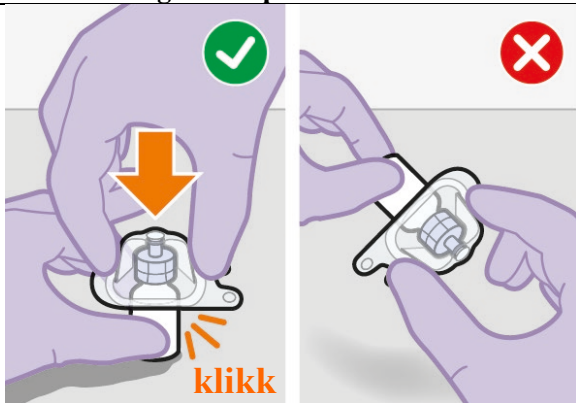
6. Trekk av og åpne hetteglassadapteret



- Trekk av papiret på baksiden av emballasjen på hetteglassadapteret.

Merk: Ikke ta adapteret ut av emballasjen før neste trinn. Adapteret vil ikke falle ut når emballasjen er snudd opp-ned.

7. Fest hetteglassadapter



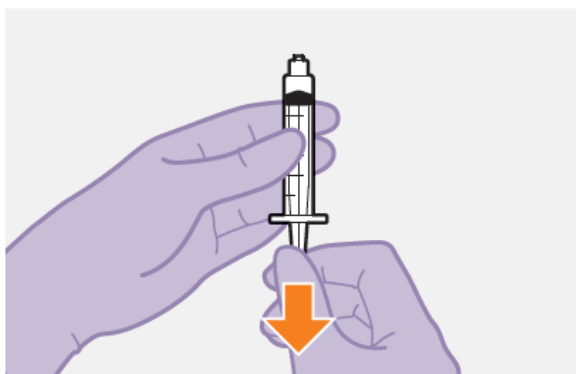
- Plassér hetteglasset på et flatt underlag
- Trykk hetteglassadapteret rett ned på hetteglasset, som vist.
- Hetteglassadapteret skal klikkes sikkert på plass.

8. Løft av emballasjen



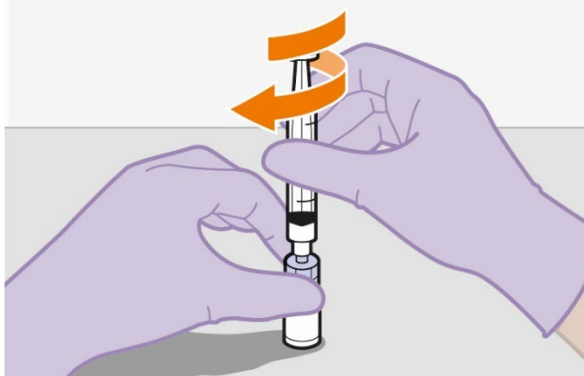
- Løft av emballasjen på hetteglassadapteret, som vist.

9. Klargjør sprøyte



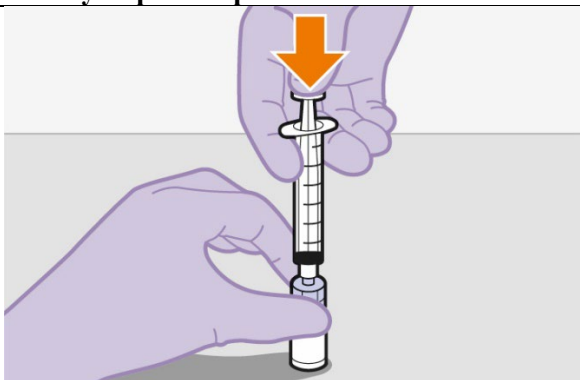
- Ta sprøyten ut av emballasjen.
- Trekk 1 ml luft inn i sprøyten. Dette gjør det enklere å trekke opp væsken senere.

10. Fest sprøyte



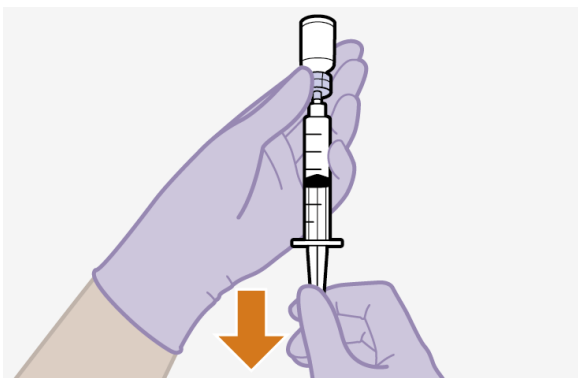
- Hold godt tak i hetteglassadapteret og hetteglasset, som vist.
- Skru sprøyten fast på hetteglassadapteret.

11. Trykk på stempelet



- Trykk stempelet helt ned for å presse luften inn i hetteglasset.

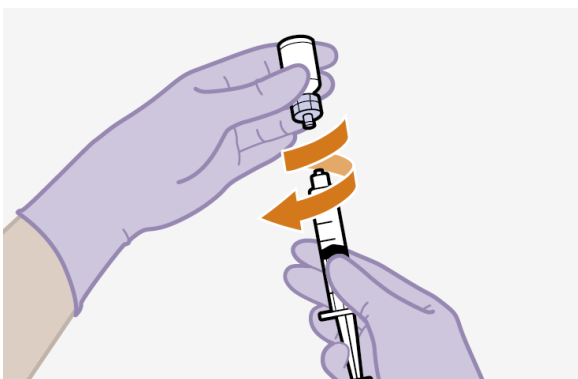
12. Trekk langsomt opp dose



- Snu sprøyten og hetteglasset opp-ned, og trekk langsomt opp så mye av væsken som mulig inn i sprøyten. Det kan være mer væske enn dosemengden.

Merk: Hold sprøyten oppreist for å unngå lekkasje.

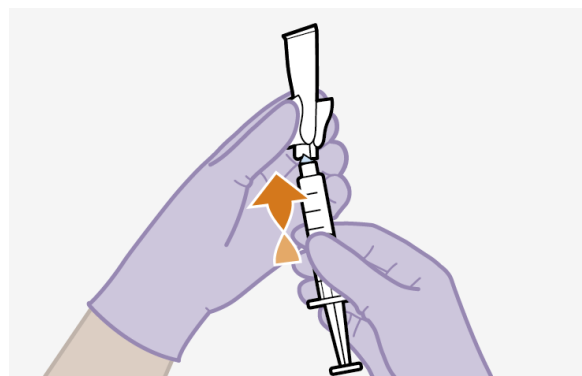
13. Skru av sprøyte



- Hold sprøytestempelet godt fast for å unngå lekkasje, som vist. Det er normalt å føle litt mottrykk.
- Skru sprøyten av hetteglassadapteret ved å holde i hetteglassadapteret, som vist.

Merk: Kontrollér at kabotegravir-suspensjonen ser homogen ut og har en hvit til lyserosa farge.

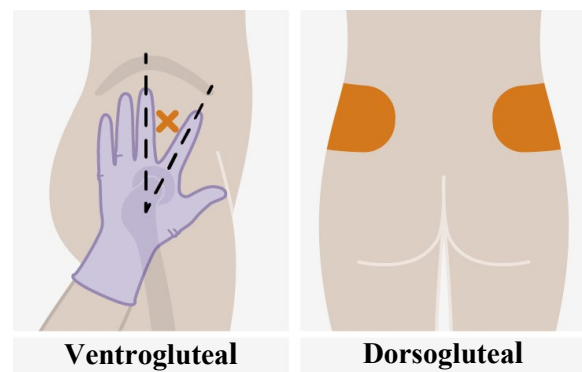
14. Fest kanyle



- Åpne kanyleemballasjen delvis for å få tilgang til kanylens base.
- Hold sprøyten pekende opp, og vri sprøyten fast på kanylen.
- Fjern kanyleemballasjen fra kanylen.

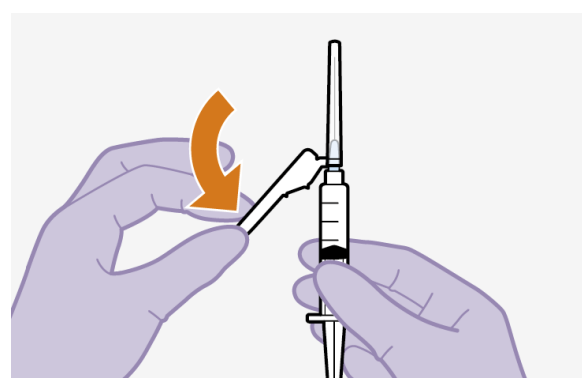
Injeksjon

15. Klargjør injeksjonssted



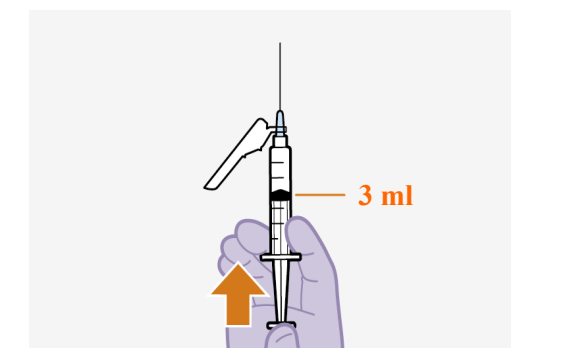
- Injeksjoner skal administreres i glutealmuskelregionen.
Velg blant følgende områder til injeksjonen:
- Den ventrogluteale muskelen (anbefalt)
 - Den dorsogluteale muskelen (øvre ytre kvadrant)
- Merk:** Skal kun brukes intramuskulært i glutealregionen.
Ikke injiser intravenøst.

16. Ta av kanylehetten

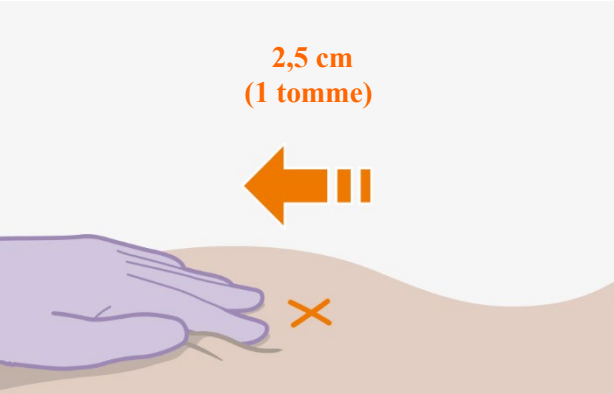
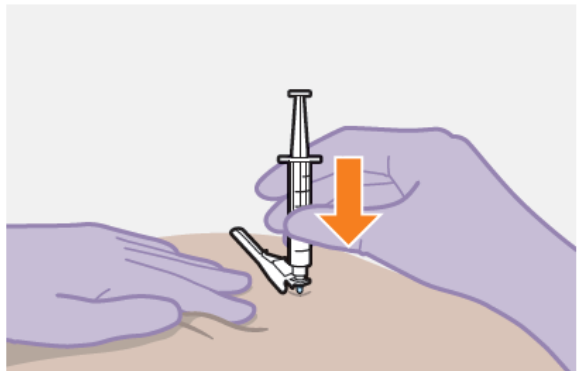
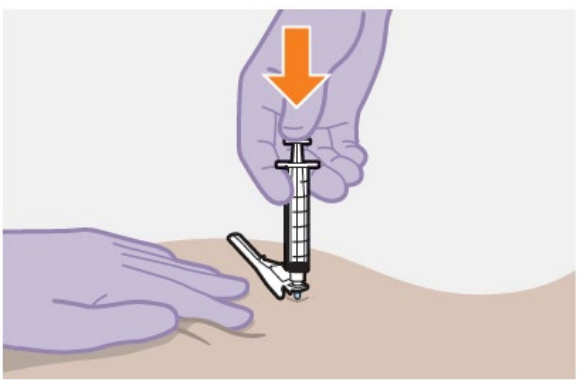
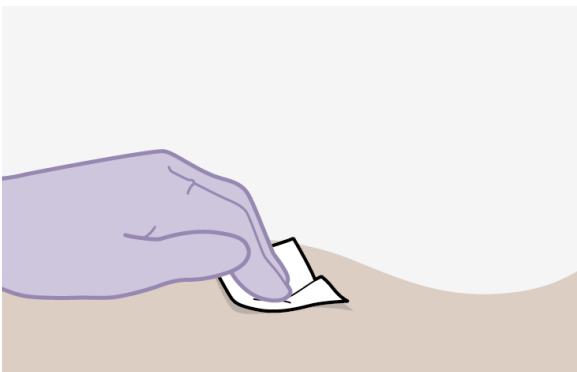


- Fold kanylebeskytteren bort fra kanylen.
- Trekk av kanylehetten.

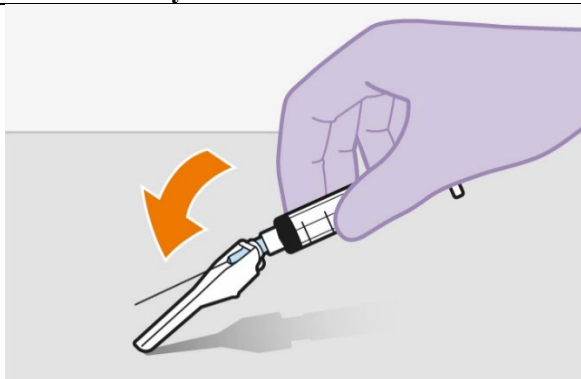
17. Fjern overflødig væske



- Hold sprøyten med kanylen pekende opp. Trykk stempelet til 3 ml-dosemerket for å fjerne overflødig væske og eventuelle luftbobler.
- Merk:** Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden lufttørke før du fortsetter.

18. Strekk huden 	Bruk z-spor-injeksjonsteknikk for å redusere legemiddellekkasje fra injeksjonsstedet. - Trekk godt i huden som dekker injeksjonsstedet, forskyv den med ca. 2,5 cm (1 tomme). - Hold huden i denne stillingen for å sette injeksjonen.
19. Før inn kanyle 	Før inn kanylen i hele dens lengde, eller dypt nok til å nå inn til muskelen.
20. Injiser dose 	- Fortsett å holde huden strukket – trykk langsomt stempelet helt ned. - Forsikre deg om at sprøyten er tom. - Trekk ut kanylen, og slipp umiddelbart opp strekken i huden.
21. Vurder injeksjonsstedet 	- Legg trykk på injeksjonsstedet med en gaskompress. - Bruk en liten bandasje dersom det oppstår en blødning. Ikke masser området.

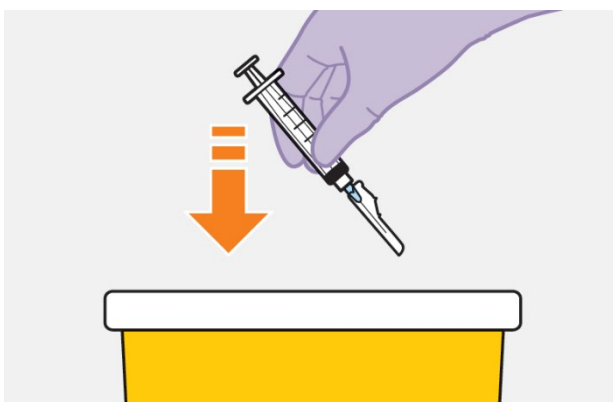
22. Sikre kanylen



- Fold kanylebeskytteren over kanylen.
- Påfør et lett trykk mot en hard overflate for å låse kanylebeskytteren på plass.
- Kanylebeskytteren avgir et klikk når den låses.

Etter injeksjon

23. Kast på sikker måte



- Kast brukte kanyler, sprøyter, hetteglass og hetteglassadaptere ved å følge lokale retningslinjer for helse og sikkerhet.

Gjenta for det andre legemidlet



Dersom du ennå ikke har injisert begge legemidlene, følger du trinnene for klargjøring og injeksjon for rilpivirin, som har sin egen spesifikke bruksanvisning.

Spørsmål og svar

1. Hvor lenge kan legemidlet bli værende i sprøyten?

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør injeksjonen brukes umiddelbart etter at suspensjonen er trukket inn i sprøyten.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 2 timer ved 25 °C.

2. Hvorfor skal jeg injisere luft inn i hetteglasset?

Ved å injisere 1 ml luft inn i hetteglasset blir det enklere å trekke opp dosen i sprøyten.

Uten luft kan noe væske utilsiktet flyte tilbake i hetteglasset, og dette vil gi mindre væske enn tiltenkt i sprøyten.

3. Spiller det noen rolle hvilken rekkefølge jeg gir legemidlene i?

Nei, rekkefølgen er ikke viktig.

4. Dersom emballasjen har blitt oppbevart i kjøleskap, er det trygt å varme opp hetteglasset til romtemperatur raskere?

Det er best å la hetteglasset nå romtemperatur på naturlig måte. Du kan imidlertid bruke varme fra hendene dine for å varme det opp raskere, men forsikre deg om at hetteglasset ikke får en temperatur som er over 30 °C.

Ikke bruk andre varmemetoder.

5. Hvorfor er det ventrogluteale administrasjonsstedet anbefalt?

Det anbefales å bruke ventroglutea i gluteus medius-muskelen fordi den befinner seg på avstand fra hovednerver og blodårer. Dorsoglutea i gluteus maximus-muskelen kan også brukes dersom det foretrekkes av helsepersonellet. Injeksjonen skal ikke administreres et annet sted.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vocabria 30 mg tabletter, filmdrasjerte kabotegravir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Vocabria er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du tar Vocabria
3. Hvordan du tar Vocabria
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vocabria
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vocabria er og hva det brukes mot

Vocabria-tabletter inneholder virkestoffet kabotegravir. Kabotegravir tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler som kalles *integrasehemmere (INI-er)*.

Vocabria-tabletter brukes til å behandle hiv-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos voksne og ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som også tar et annet antiretroviralt legemiddel kalt rilpivirin, og som har en hiv-1-infeksjon som er under kontroll.

Vocabria-tabletter kurerer ikke hiv-infeksjon, de holder mengden virus i kroppen din på et lavt nivå. Dette bidrar til å opprettholde antallet CD4+-celler i blodet ditt. CD4+-celler er en type hvite blodceller som er viktig for kroppens evne til å bekjempe infeksjon.

Legen vil råde deg til å ta Vocabria-tabletter før du får Vocabria-injeksjon for første gang.

Dersom du får Vocabria-injeksjon, men du ikke kan møte til injeksjonstimen, kan legen også anbefale at du i stedet tar Vocabria-tabletter inntil du igjen kan få injeksjonen.

Vocabria-tabletter gis alltid i kombinasjon med et annet antiretroviralt legemiddel kalt *rilpivirin-tabletter* for å behandle hiv-infeksjon. Vocabria- og rilpivirin-tabletter erstatter dine nåværende antiretrovirale legemidler. Se pakningsvedlegg for rilpivirin for informasjon om dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du tar Vocabria

Ikke ta Vocabria-tabletter:

- dersom du noen gang har utviklet alvorlig hudutslett, hudavskalling, blemmer og/eller sår i munnen.
- dersom du er **allergisk** (*overfølsom*) overfor kabotegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar noen av disse legemidlene, siden de kan påvirke måten Vocabria virker på:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (legemidler til behandling av epilepsi og hindre anfall)
 - **rifampicin eller rifapentin** (legemidler til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).

➔ **Snakk med lege** hvis du tror dette gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler**Alvorlig hudreaksjon:**

De alvorlige hudreaksjonene, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert svært sjelden i forbindelse med Vocabria. Slutt å bruke Vocabria og søk legehjelp umiddelbart hvis du merker noen av symptomene relatert til disse alvorlige hudreaksjonene.

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget ("Mulige bivirkninger").

Allergisk reaksjon

Vocabria inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon. Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du skal være oppmerksom på mens du tar Vocabria

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Leverproblemer, herunder hepatitt B og/eller C

Snakk med lege hvis du har eller har hatt problemer med leveren, herunder hepatitt B og/eller C. Legen vil vurdere hvor alvorlig leversykdommen er før det beslutes om du kan ta Vocabria.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Enkelte personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon, utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du skal være oppmerksom på mens du tar Vocabria. Disse omfatter:

- symptomer på infeksjoner
- symptomer på leverskade.

➔ **Les informasjonen** i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget ("Mulige bivirkninger").

Dersom du får symptomer på infeksjon eller leverskade:

➔ **Snakk umiddelbart med lege.** Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å ha snakket med lege.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til bruk hos barn under 12 års alder eller ungdom som veier mindre enn 35 kg siden det ikke har blitt undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og Vocabria-tabletter

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert andre legemidler som er kjøpt uten resept.

Vocabria skal ikke tas sammen med enkelte andre legemidler (se "Ikke ta Vocabria-tabletter" tidligere i avsnitt 2):

Enkelte legemidler kan påvirke måten Vocabria virker på eller gjøre det mer sannsynlig at du får **bivirkninger**. Vocabria kan også påvirke måten enkelte andre legemidler virker på.

Snakk med lege dersom du tar noen av legemidlene på listen nedenfor:

- **Legemidler kalt antacider, til behandling av fordøyelsesproblemer og halsbrann.** Antacider kan hindre at virkestoffet i Vocabria-tablettene absorberes i kroppen. **Ikke ta disse legemidlene** i perioden 2 timer før du tar Vocabria eller minst 4 timer etter at du har tatt Vocabria.
 - **rifabutin** (til behandling av enkelte bakterielle infeksjoner som f.eks. tuberkulose).
- ➔ **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar noen av disse. Legen kan beslutte at du trenger ytterligere kontroller.

Graviditet og amming

Dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid:

- ➔ **Snakk med lege** før du tar Vocabria.

Graviditet

- **Vocabria er ikke anbefalt under graviditet.** Om nødvendig vil legen vurdere fordelene for deg mot risikoen for barnet ved å ta Vocabria mens du er gravid. **Snakk med lege på forhånd** dersom du planlegger å bli gravid
- Dersom du har blitt gravid, skal du ikke slutte å ta Vocabria uten å rådføre deg med lege

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Vocabria-tablettene skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Vocabria kan gjøre deg svimmel og ha andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

- ➔ **Ikke kjør eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at du ikke er påvirket.

Viktig informasjon om innholdsstoffene i Vocabria

Dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkerarter, må du kontakte lege før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du tar Vocabria

Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vocabria-tabletter skal alltid tas i kombinasjon med et annet hiv-legemiddel (rilpivirin-tabletter). Du skal også følge instruksjonene nøye for rilpivirin. Pakningsvedlegget følger med i rilpivirin-esken.

Doseringsplan for Vocabria tabletter etterfulgt av månedlige injeksjoner

Hvilket legemiddel	Når		
	Måned 1 (minst 28 dager)	Måned 2 etter én måned med tabletter	Fra og med måned 3
Vocabria	30 mg tablett én gang daglig	600 mg injeksjon	400 mg injeksjon månedlig
Rilpivirin	25 mg tablett én gang daglig	900 mg injeksjon	600 mg injeksjon månedlig

Doseringsplan for Vocabria tabletter etterfulgt av injeksjoner hver 2. måned

Hvilket legemiddel	Når		
	Måned 1 (minst 28 dager)	Måned 2 og måned 3 etter en måned med tabletter	Fra og med måned 5
Vocabria	30 mg tablett én gang daglig	600 mg injeksjon	600 mg injeksjon hver 2. måned
Rilpivirin	25 mg tablett én gang daglig	900 mg injeksjon	900 mg injeksjon hver 2. måned

Når du starter behandling med Vocabria for første gang kan du og legen bestemme å starte behandling med enten Vocabria tabletter eller direkte med en Vocabria injeksjon:

Dersom dere bestemmer å starte behandling med tabletter, vil legen be deg om:

- å ta én 30 mg Vocabria-tablett og én 25 mg rilpivirin-tablett én gang daglig i omtrent **én måned**
- og deretter få injeksjoner **månedlig eller hver 2. måned.**

Den første måneden med Vocabria og rilpivirin tabletter kalles oral **oppstartsbehandlingsperiode**. Legen vil da vurdere om det er riktig å fortsette med månedlige injeksjoner.

Hvordan du tar tablettene

Vocabria-tabletter skal svelges med en liten mengde vann.

Vocabria kan tas med eller uten mat. Når Vocabria tas samtidig med rilpivirin-tabletter, skal begge tabletter imidlertid tas sammen med et måltid.

Dersom du ikke kan få din Vocabria-injeksjon

Dersom du ikke kan få din månedlige Vocabria-injeksjon, kan legen anbefale at du i stedet tar Vocabria-tabletter eller en annen hiv-behandling inntil du igjen kan få en injeksjon.

Syredempende legemidler

Syredempende legemidler, til behandling av **fordøyelsesproblemer** og **halsbrann**, kan hindre at Vocabria-tabletter tas opp i kroppen og gjøre dem mindre effektive.

Ikke ta et syredempende legemiddel i perioden 2 timer før du tar en Vocabria-tablett eller 4 timer etter at du har tatt den. Snakk med lege for flere råd vedrørende inntak av syredempende legemidler sammen med Vocabria-tabletter.

Dersom du tar for mye av Vocabria

Dersom du tar for mange Vocabria-tabletter, **må du kontakte lege eller apotek for å få råd**. Dersom det er mulig, vis dem boksen med Vocabria-tabletter.

Dersom du har glemt å ta Vocabria

Dersom du blir klar over dette innen 12 timer etter at du vanligvis skulle tatt Vocabria, tar du den glemte tablett så snart som mulig. Dersom du blir klar over dette etter 12 timer, hopper du over dosen og tar den neste dosen som vanlig.

➔ **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du kaster opp mindre enn 4 timer etter at du tok Vocabria, tar du en ny tablett. Dersom du kaster opp etter at det har gått mer enn 4 timer etter at du tok Vocabria, trenger du ikke ta en ytterligere tablett før den neste planlagte dosen.

Ikke slutt å ta Vocabria uten å ha rådført deg med lege

Ta Vocabria så lenge legen anbefaler det. Ikke slutt med mindre legen ber deg om det.

Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål vedrørende bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke Vocabria og søk legehjelp umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

- rødlige ikke-forhøyede, mållignende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer, hudavskalling, sår i munnen, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan innledes med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse). Disse alvorlige hudreaksjonene er svært sjeldne (kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer).

Allergiske reaksjoner

Vocabria inneholder kabotegravir, som er en integrasehemmer. Integrasehemmere, inkludert kabotegravir, kan gi en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon.

Dersom du får noen av følgende symptomer:

- Hudreaksjon (utslett, elveblest)
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som gjør det vanskelig å puste
- muskel- eller leddsmerter.

➔ **Kontakt lege umiddelbart.** Legen kan beslutte å ta prøver for å sjekke lever, nyrer eller blod, og kan be deg om å slutte å ta Vocabria.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer:

- hodepine
- varm følelse (*pyreksi*).

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- depresjon
- angst
- unormale drømmer
- søvnvansker (*insomni*)
- svimmelhet
- kvalmefølelse (*kvalme*)
- oppkast
- magesmerte (*abdominalsmerte*)
- tarmgass (*flatulens*)
- diaré
- utslett
- muskelsmerte (*myalgi*)
- mangel på energi (*fatigue*)
- svakhetsfølelse (*asteni*)
- generell sykdomsfølelse (*malaise*)
- vektøkning.

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer:

- selvmordsforsøk og selvmordstanker (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere)
- allergisk reaksjon (*hypersensitivitet*)
- elveblest (*urtikaria*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), som gjør det vanskelig å puste
- døsighet (*somnolens*)
- leverskade (tegn kan omfatte gulfarging av huden og det hvite i øynene, mangelfull appetitt, kløe, øm mage, lys avføring eller uvanlig mørk urin)
- endringer i leverblodprøver (økning i *transaminase* eller økning i *bilirubin*).

Andre bivirkninger som kan vises i blodprøver

- økning i lipase (et stoff som produseres i bukspyttkjertelen)

Andre mulige bivirkninger

Personer som får behandling med Vocabria og rilpivirin mot hiv, kan få andre bivirkninger.

Pankreatitt

Hvis du får sterke smerter i magen kan dette være forårsaket av en betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)

➔ **Snakk med lege**, spesielt hvis smerten sprer seg eller blir verre.

Symptomer på infeksjon og betennelse

Personer med fremskreden hiv-infeksjon (aids) har svakt immunforsvar og større risiko for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Når de starter behandling, blir immunforsvaret sterkere, slik at kroppen starter å bekjempe infeksjoner.

Symptomer på infeksjon og betennelse kan utvikle seg og skyldes enten:

- eldre, skjulte infeksjoner som blusser opp igjen når kroppen starter bekjempelsen
- immunforsvaret angriper friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*).

Symptomene på autoimmune sykdommer kan vise seg mange måneder etter at du har startet å ta et legemiddel mot hiv-infeksjon.

Symptomer kan omfatte:

- **muskelsvakhet** og/eller **muskelsmerte**
- **leddsmerte** eller **hevelse**
- **svakhet** som starter i hendene og føttene og beveger seg oppover i kroppen
- **hjerterbank** eller **skjelving**
- **hyperaktivitet** (overdreven urolighet og mye bevegelse).

Dersom du får symptomer på infeksjon og betennelse, eller dersom du legger merke til noen av symptomene ovenfor:

➔ **Snakk umiddelbart med lege.** Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å ha snakket med lege.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vocabria

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vocabria

Virkestoffet er kabotegravir. Hvert tablett inneholder 30 mg kabotegravir.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystalinsk cellulose (E 460)
Hypromellose (E 464)
Natriumstivelsesglykolat
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Makrogol (E 1521)

Hvordan Vocabria ser ut og innholdet i pakningen

Vocabria filmdrasjerte tabletter er hvite, ovale filmdrasjerte tabletter, preget med "SV CTV" på den ene siden.

De filmdrasjerte tablettene kommer i bokser lukket med barnesikret lukkeanordning.

Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

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

Polska

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

es-ci@viiivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.