

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

400 mg

Vocabria 400 mg injektionsvätska, depotsuspension

600 mg

Vocabria 600 mg injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

400 mg

En injektionsflaska innehåller 400 mg kabotegravir i 2 ml.

600 mg

En injektionsflaska innehåller 600 mg kabotegravir i 3 ml.

Hjälpämnen med känd effekt

400 mg

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg polysorbat 20 (E432) i 2 ml.

600 mg

Varje injektionsflaska innehåller 60 mg polysorbat 20 (E432) i 3 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, depotsuspension.
Vit till ljusrosa suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vocabria för injektion är i kombination med rilpivirin för injektion avsett för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) hos vuxna och ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 35 kg) som är virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) på en stabil antiretroviral regim utan aktuella eller tidigare tecken på virusresistens mot, och ingen tidigare virologisk svikt med,

läkemedel i klasserna icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) och integrashämmare (INI) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Injektionerna ska administreras av sjukvårdspersonal.

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

Innan behandling med Vocabria för injektion påbörjas ska sjukvårdspersonal noga ha valt ut patienter som samtycker till det erforderliga injektionsschemat samt informerat patienterna om vikten av att komma till schemalagda injektionsbesök för att minska risken för förnyad virusreplikation (viral rebound-effekt) och potentiell utveckling av resistens på grund av missade doser.

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

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

Dosering

Vuxna och ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 35 kg)

Oral inledning

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

Tabell 1 Doseringsschema för oral inledning

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

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

Månatlig dosering

Initial injektion (600 mg motsvarande 3 ml)

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

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

Fortsatta injektioner (400 mg motsvarande 2 ml)

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

Tabell 2 Rekommenderat schema för månatlig intramuskulär dosering

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

Dosering varannan månad

Initiala injektioner – med en månads mellanrum (600 mg)

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

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

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

Fortsatta injektioner – med två månaders mellanrum (600 mg)

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

Tabell 3 Rekommenderat schema för intramuskulär dosering varannan månad

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

Doseringsrekommendationer vid byte från månadsvisa injektioner till injektioner varannan månad
 Patienter som byter från ett schema med injektioner varje månad till injektioner varannan månad ska få en intramuskulär engångsinjektion à 600 mg kabotegravir en månad efter den sista injicerade fortsättningsdosen à 400 mg och därefter 600 mg varannan månad.

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

Missade doser

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

Missad månadsvis injektion

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

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

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

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

Missad varannanmånads-injektion

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

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

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (kreatininclearance ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt (kreatininclearance ≥ 30 till < 60 ml/min) och gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 15 till < 30 ml/min och ej på dialys [se avsnitt 5.2]). Kabotegravir har inte studerats hos patienter med terminal njursvikt och dialysbehandling. Eftersom kabotegravir binds till proteiner till mer än 99 %, förväntas inte dialys förändra exponeringen av kabotegravir. Vid administrering till patienter med dialysbehandling ska kabotegravir användas med försiktighet.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Vocabria för barn yngre än 12 år och ungdomar som väger mindre än 35 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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

Anvisningar om administrering finns i avsnittet "Bruksanvisning" i bipacksedeln. Dessa anvisningar ska följas noga vid beredning av injektionsvätskan, suspensionen, för att undvika läckage.

Vocabria för injektion ska alltid ges samtidigt med rilpivirin för injektion. Injektionernas ordningsföljd har ingen betydelse.

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

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

Injektionen måste ges ventroglutealt (rekommenderas) eller dorsoglutealt.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för resistens efter utsättning av behandlingen

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

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

Långverkande egenskaper hos Vocabria för injektion

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

Baslinjefaktorer associerade med virologisk svikt

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

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

De svåra kutana biverkningarna Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödliga, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med kabotegravirbehandling.

Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecknen och symtomen och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Vid tecken och symtom som tyder på dessa biverkningar ska kabotegravir sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (som lämpligt). Om patienten har utvecklat en allvarlig biverkning som SJS eller TEN vid användning av kabotegravir får patienten aldrig behandlas med kabotegravir på nytt.

Överkänslighetsreaktioner

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

Levertoxicitet

Levertoxicitet har rapporterats hos ett begränsat antal patienter med eller utan känd befintlig leversjukdom som fått Vocabria (se avsnitt 4.8). Administrering av oral inledande kabotegravirbehandling användes i kliniska studier som hjälp att identifiera patienter som kan löpa risk att drabbas av levertoxicitet.

Kontroll av levervärden rekommenderas och behandlingen med Vocabria ska sättas ut vid misstänkt levertoxicitet (se ”Långverkande egenskaper hos Vocabria för injektion”).

Samtidigt infektion med HBV/HCV

Patienter med samtidig hepatit B-infektion uteslöts från studier med Vocabria. Insättning av Vocabria hos patienter med samtidig hepatit B-infektion rekommenderas inte. Läkare ska ta del av gällande behandlingsriktlinjer för hantering av hiv-infektion hos patienter med samtidig hepatit B-infektion. Det finns begränsad mängd data om patienter med samtidig hepatit C-infektion. Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit C-infektion

Interaktioner med andra läkemedel

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock varierar den rapporterade tiden till debut och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Opportunistiska infektioner

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller polysorbat 20 (se avsnitt 2) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vocabria för injektion är i kombination med rilpivirin för injektion avsett för behandling av hiv-1. Även produktresumén för rilpivirin för injektion ska konsulteras för uppgifter om associerade interaktioner.

Andra läkemedels effekter på kabotegravirs farmakokinetik

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

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

Kabotegravirs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

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

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

Tabell 6 Läkemedelsinteraktioner

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<i>Antivirala hiv-1-läkemedel</i>		
Icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NNRTI) Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{\max}$ ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Vocabria är nödvändig när injektionsbehandling påbörjas efter användning av etravirin.
Icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NNRTI) Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % $C_{\max}$ ↑ 5 % C_{τ} ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % $C_{\max}$ ↓ 4 % C_{τ} ↓ 8 %	Rilpivirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Vocabria för injektion krävs vid administrering samtidigt med rilpivirin.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabola inducerare kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % $C_{\max}$ ↓ 6 %	Rifampicin sänkte signifikant plasmakoncentrationen av kabotegravir, vilket sannolikt resulterar i förlust av terapeutisk effekt. Doseringsrekommendationer för samtidig administrering av Vocabria med rifampicin har inte fastställts och samtidig administrering av Vocabria med rifampicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % $C_{\max}$ ↓ 17 % C_{τ} ↓ 26 %	Rifabutin kan sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning ska undvikas.
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % $C_{\max}$ ↓ 8 % C_{τ} ↔ 0 %	Kabotegravir påverkade inte signifikant plasmakoncentrationerna av etinylestradiol och levonorgestrel i kliniskt relevant omfattning. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs vid

	LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	samtidig administrering med Vocabria.
--	---	---------------------------------------

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, huvudvärk och feber⁵.

De svåra kutana biverkningarna SJS och TEN har rapporterats i samband med kabotegravirbehandling (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

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

Tabell 7 Tabell över biverkningar¹

Organsystem (SOC) enligt MedDRA	Frekvenskategori	Biverkningar för regimen Vocabria + rilpivirin
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet*
Psykiskatriska tillstånd	Vanliga	Depression Ångest Onormala drömmar Insomni
	Mindre vanliga	Självordsförsök; självordstankar (särskilt hos patienter med underliggande anamnes av psykisk sjukdom)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Somnolens Vasovagala reaktioner (som reaktion på injektioner)
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Kräkningar Buksmärtor ² Flatulens Diarré
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag ³
	Mindre vanliga	Nässelutslag* Angioödem*
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (smärta ⁴ , obehag, knöl, förhårdnad) Fever ⁵
	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (svullnad, erytem, klåda, blåmärke, värmeökning, hematom) Trötthet Asteni Allmän sjukdomskänsla
	Mindre vanliga	Reaktion vid injektionsstället (cellulit, abscess, anesthesi, blödning, missfärgning)

Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Viktökning
	Mindre vanliga	Förhöjda transaminaser Förhöjt bilirubin i blodet

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

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

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

⁴ Kan i sällsynta fall leda till tillfällig gångstörning.

⁵ Feber inkluderade följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: värmekänsla, förhöjd kroppstemperatur. Majoriteten av febertillfällen rapporterades inom en vecka från injektionstillfället.

*Vänligen se avsnitt 4.4.

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

Beskrivning av valda biverkningar

Lokala reaktioner vid injektionsstället

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

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

Viktökning

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

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

Förändringar i laboratorievärden

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

Förhöjda transaminaser (ALAT/ASAT) observerades hos studiedeltagare som fick Vocabria plus rilpivirin i kliniska studier. Dessa förhöjningar tillskrevs främst akut virushepatit. Några få studiedeltagare på oral behandling hade transaminasförhöjningar som tillskrevs misstänkt

läkemedelsrelaterad levertoxicitet. Dessa förändringar var reversibla vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Förhöjda lipasnivåer observerades i kliniska prövningar med Vocabria plus rilpivirin. Det förekom en högre incidens av lipasökning av grad 3 och 4 med Vocabria plus rilpivirin jämfört med CAR. Dessa förhöjningar var generellt asymtomatiska och ledde inte till utsättning av Vocabria plus rilpivirin. Ett fall av pankreatit med dödlig utgång med en grad 4-ökning av lipas och förväxlingsfaktorer (inklusive historik av pankreatit) rapporterades i studien ATLAS-2M, för vilket ett orsakssamband med injektionsregimen inte kunde uteslutas.

Pediatrik population

Baserat på data från analysen vecka 16 (kohort 1C, n = 30) och vecka 24 (kohort 2, n = 144) i studien MOCHA (IMPAACT 2017) identifierades inga nya säkerhetsproblem hos ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 35 kg) jämfört med säkerhetsprofilen som fastställts för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).**

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet i cellodling

Kabotegravir uppvisar antiviral aktivitet mot laboratoriestammar av vildtyps-hiv-1. De genomsnittliga kabotegravirkoncentrationer som krävs för att minska virusreplikationen med 50 % (EC₅₀) är 0,22 nM i perifera mononukleära blodceller (PBMC), 0,74 nM i 293T-celler och 0,57 nM i MT-4-celler. Kabotegravir uppvisade antiviral aktivitet i cellodlingar mot en panel med 24 kliniska isolat av hiv-1 (tre i vardera M-subgrupp A, B, C, D, E, F och G, och 3 i grupp O) med EC₅₀-värden mellan 0,02 nM och 1,06 nM för hiv-1. Kabotegravirs EC₅₀-värden mot tre kliniska hiv-2-isolat låg mellan 0,10 nM och 0,14 nM. Inga kliniska data finns tillgängliga för patienter med hiv-2.

Antiviral aktivitet i kombination med andra läkemedel

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

Resistens in vitro

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

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

Resistens in vivo

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

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

I studien ATLAS-2M uppfyllde 10 deltagare CVF-kriteriet t.o.m. vecka 48: 8 deltagare (1,5 %) i armen med injektion varannan månad (Q8W) och 2 deltagare (0,4 %) i armen med månadsvis injektion (Q4W). 8 deltagare uppfyllde CVF-kriteriet vid eller före vecka 24.

I Q8W-armen hade 5 deltagare de rilpivirinresistensassocierade mutationerna Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A eller E138E/A vid baseline och 1 deltagare hade kabotegravirresistensmutationen G140G/R (utöver den ovanstående rilpivirinresistensassocierade Y188Y/F/H/L-mutationen). Vid tidpunkten för misstänkt virologisk svikt (Suspected Virologic Failure, SVF) i Q8W-armen hade 6 deltagare rilpivirinresistensassocierade mutationer, varav

2 deltagare hade ett tillägg av K101E och 1 deltagare hade ett tillägg av E138E/K från baslinjen till tidpunkten för SVF. FC för rilpivirin låg ovanför den biologiska brytpunkten för 7 deltagare, och låg mellan 2,4 och 15. Fem av de 6 deltagarna med rilpivirinresistensassocierad substitution hade även substitutioner associerade med resistens mot integrashämmare (INSTI), N155H (n=2), Q148R, Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI-substitutionen L74I sågs hos 4/7 deltagare. Analysen av integrasgenotyp och -fenotyp misslyckades för en studiedeltagare och kabotegravirfenotypen var inte tillgänglig för en annan. FC för Q8W-armen låg mellan 0,6 och 9,1 för kabotegravir, mellan 0,8 och 2,2 för dolutegravir och mellan 0,8 och 1,7 för biktegravir.

I Q4W-armen hade studiedeltagarna inga rilpivirin- eller INSTI-resistensassocierade substitutioner vid baslinjen. En studiedeltagare hade NNRTI-substitutionen G190Q i kombination med NNRTI-polymorfismen V189I. Vid tidpunkten för SVF hade en studiedeltagare de rilpivirinresistensassocierade mutationerna K101E + M230L under behandlingen och den andra hade fortfarande NNRTI-substitutionerna G190Q + V189I med tillägg av V179V/I. Båda studiedeltagarna uppvisade minskad fenotypisk känslighet för rilpivirin. Båda studiedeltagarna hade även INSTI-resistensassocierade mutationer, antingen Q148R + E138E/K eller N155N/H, vid SVF och 1 studiedeltagare hade minskad känslighet för kabotegravir. Ingen av studiedeltagarna har INSTI-substitutionen L74I. FC i Q4W-armen var 1,8 respektive 4,6 för kabotegravir, 1,0 respektive 1,4 för dolutegravir och 1,1 respektive 1,5 för biktegravir.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

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

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

I FLAIR fick 629 hiv-1-infekterade studiedeltagare naiva för antiretroviral behandling (ART) en INSTI-innehållande regim med dolutegravir i 20 veckor (antingen dolutegravir/abakavir/lamivudin eller dolutegravir plus 2 andra nukleosidanaloger om studiedeltagaren var HLA-B*5701-positiv). Studiedeltagare som var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA <50 kopior per ml, n=566) randomiserades (1:1) till att få en regim med antingen kabotegravir plus rilpivirin eller stå kvar på sin aktuella antiretrovirala regim (CAR). Studiedeltagarna som randomiserades till kabotegravir plus rilpivirin började behandlingen med en oral inledande dosering i form av tablett-kabotegravir (30 mg) plus tablett-rilpivirin (25 mg) dagligen i minst 4 veckor, följt av behandling med kabotegravir för injektion (månad 1: injektion à 600 mg, månad 2 och framåt: injektion à 400 mg) plus rilpivirin för injektion (månad 1: injektion à 900 mg, månad 2 och framåt: injektion à 600 mg) varje månad i ytterligare 44 veckor. Denna studie förlängdes till 96 veckor.

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

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

Poolade data

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

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

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

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

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

	FLAIR		ATLAS		Poolade data	
	Kabotegravir + RPV N=283	CAR N=28 3	Kabotegravir + RPV N=308	CAR N=30 8	Kabotegravir+R PV N=591	CAR N=59 1
Hiv-1-RNA ≥50 kopior/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsskillnad % (95 % KI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsskillnad % (95 % KI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Inga virologiska data i 48- veckorsfönstret (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Orsaker						
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra skäl (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Data saknas för fönstret men kvar i studien (%)	0	0	0	0	0	0

*Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.

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

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

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

Baslinjefaktorer		Poolade data från FLAIR och ATLAS	
		Kabotegravir+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 till <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Kön	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinna	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etnisk tillhörighet	Ljushyad	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Mörkhyad	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	afrikan/amerikan Asiat/annan	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Ålder (år)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antiviral baslinjesbehandling vid randomisering	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

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

Vecka 96 FLAIR

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

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

Vecka 124 FLAIR Direkt till injektion jämfört med oral inledning.

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

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

Dosering varannan månad

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

Effekt och säkerhet för injektion med kabotegravir given varannan månad har utvärderats i en randomiserad, öppen multicenterstudie för non-inferioritet med parallella grupper i fas IIb, ATLAS-

2M (207966). Den primära analysen utfördes efter att alla studiedeltagare hade slutfört besöket vecka 48 eller avslutat sin medverkan i studien i förtid.

I ATLAS-2M randomiserades 1045 hiv-1-infekterade, virologiskt suppresserade studiedeltagare (1:1) till en injektionsregim med kabotegravir plus rilpivirin administrerad antingen varje eller varannan månad. Studiedeltagare som initialt stod på icke-kabotegravir/rilpivirin-behandling fick oral inledande behandling bestående av tablett-kabotegravir (30 mg) plus tablett-rilpivirin (25 mg) dagligen i minst 4 veckor. Studiedeltagare som randomiserades till månadsvisa injektioner med kabotegravir (månad 1: injektion à 600 mg, månad 2 och framåt: injektion à 400 mg) plus rilpivirininjektion (månad 1: injektion à 900 mg, månad 2 och framåt: injektion à 600 mg) fick behandling i ytterligare 44 veckor. Studiedeltagare som randomiserades till injektioner varannan månad med kabotegravir (injektion à 600 mg månad 1, 2, 4 och därefter varannan månad) och rilpivirin (injektion à 900 mg månad 1, 2, 4 och därefter varannan månad) fick behandling i ytterligare 44 veckor. Före randomisering hade 63 %, 13 % och 24 % av studiedeltagarna behandlats med kabotegravir plus rilpivirin i 0 veckor, 1 till 24 veckor respektive >24 veckor.

Vid baslinjen var studiedeltagarnas medianålder 42 år, 27 % var kvinnor, 27 % var icke-ljushyade, 4 % var ≥65 år och 6 % hade färre CD4+-celler än 350 celler per mm³; dessa karakteristika var likartade mellan studiearmarna.

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

I ATLAS-2M var kabotegravir och rilpivirin administrerat varannan månad inte sämre än kabotegravir och rilpivirin administrerat varje månad avseende andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥50 kopior/ml (1,7 % respektive 1,0 %) vecka 48. Den justerade behandlingsskillnaden mellan kabotegravir och rilpivirin administrerat varannan månad och varje månad (0,8; 95 % KI: -0,6; 2,2) uppfyllde non-inferioritetskriteriet (övre gräns för 95 % KI under 4 %).

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

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

*Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.

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

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

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

Baslinjefaktorer		Antal hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml/Totalt bedömda (%)	
		Dosering varannan månad (Q8W)	Dosering varje månad (Q4W)
Antal Cd4+-celler (celler/mm ³) vid baslinjen	<350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 till <500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kön	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinna	5/137 (3,5)	0/143
Etnisk tillhörighet	Ljushyad	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Icke-ljushyad	4/152 (2,6)	0/130
	Mörkhyad/afroamerikan	4/101 (4,0)	0/90
	Icke-mörkhyad/afroamerikan	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Ålder (år)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 till <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Tidigare exponering för CAB/RPV	Inga	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 veckor	3/69 (4,3)	0/68
	>24 veckor	1/126 (0,8)	0/128

BMI = kroppsmasseindex

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

Effektresultaten vecka 96 överensstämmer med resultaten avseende det primära effektmåttet vecka 48. Injektioner med kabotegravir plus rilpivirin administrerade varannan månad är inte sämre än kabotegravir och rilpivirin administrerat månatligen. Andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml vecka 96 vid dosering av kabotegravir plus rilpivirin varannan månad (n=522) respektive dosering av kabotegravir plus rilpivirin månatligen (n=523) var 2,1 % och 1,1 % (justerad

behandlingskillnad mellan kabotegravir plus rilpivirin doserat varannan respektive varje månad [1,0; 95 % KI: -0,6; 2,5]). Andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml vecka 96 med dosering av kabotegravir plus rilpivirin varannan månad respektive dosering av kabotegravir plus rilpivirin månatligen var 91 % och 90,2 % (justerad behandlingskillnad mellan kabotegravir plus rilpivirin doserat varannan respektive varje månad [0,8; 95 % KI: -2,8; 4,3]).

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

Post hoc-analyser:

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

BFA visade att rilpivirin resistensmutationer (incidenskvot IRR=21,65, $p < 0,0001$), hiv-1-subtyp A6/A1 (IRR=12,87, $p < 0,0001$) och BMI (IRR=1,09 per 1 enhets ökning, $p=0,04$; IRR=3,97 för ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) var associerade med CVF. Andra variabler, däribland dosering Q4W eller Q8W, kvinnligt kön eller CAB/INSTI-resistensmutationer hade inget signifikant samband med CVF. En kombination av minst 2 av följande viktiga baslinjefaktorer var emellertid associerad med en ökad risk för CVF: rilpivirin resistensmutationer, hiv-1 av subtyp A6/A1 eller BMI ≥ 30 kg/m² (se tabell 12).

Tabell 12 Virologiska resultat vecka 48 per förekomst av de centrala baslinjefaktorerna rilpivirinresistensassocierade mutationer, subtyp A6/A1¹ och BMI ≥ 30 kg/m²

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

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

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

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

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

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

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

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

Oral överbryggning med annan ART

I en retrospektiv säkerhetsanalys av poolade data från 29 studiedeltagare i 3 kliniska studier (FLAIR, ATLAS-2M och LATTE-2/studie 200056) som fick oral överbryggning med annan ART än kabotegravir plus rilpivirin (alternativ oral överbryggning) under behandling med långverkande intramuskulära (i.m.) injektioner av kabotegravir plus rilpivirin var patienternas medianålder 32 år, 14 % var kvinnor, 31 % var icke-ljushyade, 97 % fick en regim baserad på integrashämmare (INI) som alternativ oral överbryggning och 38 % fick rilpivirin som del i sin alternativa orala överbryggande behandling. Tre patienter avbröt deltagandet i studien under oral överbryggning eller kort efter oral överbryggning av andra skäl än säkerhetsskäl. Flertalet av patienterna bibehöll virologisk suppression (hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml), inklusive 96 % med prover tagna vid det första besöket under den första perioden med oral överbryggning och 100 % med prover tagna vid efterföljande besök för oral överbryggning och omstart av injektioner. Under överbryggning med alternativ oral överbryggning och under perioden efter alternativ oral överbryggning (upp till 2 injektioner av kabotegravir plus rilpivirin efter oral överbryggning) observerades inga fall av CVF (hiv-1-RNA i plasma ≥ 200 kopior/ml).

Pediatrik population

Säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik (PK) för långverkande kabotegravirinjektioner i kombination med långverkande rilpivirin hos ungdomar har utvärderats i en pågående öppen, icke-jämförande multicenterstudie i fas I/II, MOCHA (IMPAACT 2017).

I kohort 2 i denna studie avslutade 144 virologiskt suppresserade ungdomar den cART-regim de stod på före studien och fick 30 mg kabotegravir i tablettform och 25 mg rilpivirin i tablettform en gång dagligen i minst 4 veckor, följt av intramuskulära injektioner med kabotegravir varannan månad (månad 1 och 2: 600 mg, därefter 600 mg varannan månad) och intramuskulära injektioner med rilpivirin (månad 1 och 2: 900 mg, därefter 900 mg varannan månad).

Vid baslinjen var deltagarnas medianålder 15,0 år, medianvikten var 48,5 kg (intervall: 35,2; 100,9), median-BMI var 19,5 kg/m² (intervall: 16,0; 34,3), 51,4 % var flickor, 98,6 % var icke-vita och 4 deltagare hade ett antal CD4+-celler under 350 celler per mm³.

Antiviral aktivitet bedömdes som ett sekundärt effektmått. 139 av de 144 deltagarna (96,5 %) (snapshotalgoritmen) var fortfarande virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml) vecka 24.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kabotegravir filmdragerade tabletter och depotsuspension för injektion för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-infektion. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxna

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

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

Doseringsfas	Doseringsregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Oral inledning ^c	30 mg en gång dagligen	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Initial injektion ^d	600 mg i.m. initial dos	1591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Månatlig injektion ^e	400 mg i.m. månatligen	2415 (1 494; 3 645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injektion varannan månad ^e	600 mg i.m. varannan månad	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

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

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

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

^d Värdena för C_{max} vid initial injektion speglar primärt värden efter oral dosering eftersom den initiala injektionen gavs på samma dag som den sista orala dosen; dock speglar värdena för AUC_(0-tau) och C_{tau} den initiala injektionen. Vid administrering utan OLI (DTI n=110) var observerat geometriskt medelvärde (5:e; 95:e percentilen) för kabotegravirs C_{max} (1 vecka efter initial injektion) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) och kabotegravirs C_{tau} var 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

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

Absorption

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

Distribution

Baserat på *in vitro*-data binds kabotegravir i hög grad (>99 %) till humana plasmaproteiner. Efter administrering av orala tabletter var den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen (V_{z/f}) i plasma 12,3 l. Hos människa var beräknad V_c/F för kabotegravir i plasma 5,27 l och V_p/F var 2,43 l. Dessa volymestimat, tillsammans med antagandet om hög biotillgänglighet, tyder på viss distribution av kabotegravir till det extracellulära rummet.

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

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

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

Metabolism

Kabotegravir metaboliseras främst via UGT1A1 och i mindre grad via UGT1A9. Kabotegravir är den dominerande cirkulerande substansen i plasma och representerar >90 % av totalt radiokol i plasma. Efter oral administrering till människa elimineras kabotegravir främst genom levermetabolism; renal eliminering av oförändrat kabotegravir är låg (<1 % av dosen). Av den totala orala dosen utsöndras 47 % som oförändrat kabotegravir i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberat läkemedel eller biliär utsöndring av glukuronidkonjugatet, vilket kan brytas ner ytterligare till modersubstans i tarmen. Kabotegravir observerades föreligga i duodenala gallprover. Glukuronidmetaboliten förelåg också i några, men inte alla, duodenala gallprover. 27 % av den totala orala dosen utsöndras i urinen, främst som en glukuronidmetabolit (75 % av radioaktiviteten i urin, 20 % av den totala dosen).

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Polymorfismer

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

Särskilda patientpopulationer

Kön

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

Etnisk tillhörighet

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

Kroppsmasseindex (BMI)

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med grav njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≥ 15 till <30 ml/min) och motsvarande friska studiedeltagare. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (som inte står på dialys). Kabotegravir har inte studerats hos patienter som står på dialys.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

Populationsfarmakokinetiska simulationer visade inga kliniskt betydelsefulla skillnader i exponering mellan deltagande ungdomar (som var minst 12 år och vägde minst 35 kg) och hiv-infekterade och icke-infekterade vuxna deltagare från utvecklingsprogrammet för kabotegravir. Således krävs ingen dosjustering för ungdomar som väger ≥ 35 kg.

Tabell 14 Farmakokinetiska parametrar efter peroralt kabotegravir en gång dagligen och initiala och fortsatta intramuskulära injektioner varje respektive varannan månad hos ungdomar i åldern från 12 år till under 18 år (≥ 35 kg)

Doseringsfas	Dosregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Oral inledning ^c	30 mg en gång dagligen	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Initial injektion ^d	600 mg i.m. initial dos	2 085 (1 056; 4 259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Månatlig injektion ^e	400 mg i.m. månatligen månad	3 416 (2 303; 5 109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Injektion varannan månad ^e	600 mg i.m. varannan månad	5 184 (3 511; 7 677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Värden för farmakokinetiska (PK) parametrar är baserade på individuella post hoc-estimat från populations-PK-modeller för både en hiv-1-infekterad population bestående av ungdomar (n=147)

som vägde 35,2-98,5 kg och en icke-infekterad population bestående av ungdomar (n=62) som vägde 39,9-167 kg.

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

^c Farmakokinetiska parametrar för oral inledning visar värdena vid steady state.

^d Värden för $C_{\max}$ vid initial injektion visar primärt oral dosering eftersom den initiala injektionen gavs samma dag som den sista perorala dosen. Dock visar $AUC_{(0-\tau)}$ och C_{τ} den initiala injektionen.

^e Farmakokinetiska parametrar visar värdena vid steady state.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenes

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

Reproduktionstoxikologiska studier

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

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

I pre- och postnatale (PPN) studier på råttor inducerade kabotegravir reproducerbart fördröjd nedkomst, ökat antal dödfödselar och ökad neonatal mortalitet vid 1000 mg/kg/dag (>30 gånger exponeringen hos människa vid MRHD). Vid en lägre dos på 5 mg/kg/dag (cirka 10 gånger exponeringen hos människa vid MRHD) var kabotegravir inte associerat med fördröjd nedkomst eller neonatal mortalitet. I studier på kanin och råttor sågs ingen effekt på överlevnaden när fostren förlöstes med kejsarsnitt. Med tanke på exponeringsförhållandet är betydelsen för människa inte känd.

Allmäntoxicitet

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Polysorbat 20 (E432)
Makrogol (E1521)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år

Hållbarhet för suspension i spruta

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 2 timmar vid 25°C.

När suspensionen har dragits upp i sprutan ska produkten, ur mikrobiologisk synvinkel, användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Får ej frysas.

Suspension i spruta

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

400 mg (2 ml injektionsflaska)

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

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

600 mg (3 ml injektionsflaska)

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

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 december 2020

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vocabria 30 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller kabotegravirnatium motsvarande 30 mg kabotegravir.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 155 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita, ovala, filmdragerade tabletter (cirka 8,0 x 14,3 mm) präglade med "SV CTV" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vocabria-tabletter är i kombination med rilpivrintabletter avsedda för korttidsbehandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) hos vuxna och ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 35 kg) som är virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) på en stabil antiretroviral regim utan aktuella eller tidigare tecken på virusresistens mot, och ingen tidigare virologisk svikt med, läkemedel i klasserna icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) och integrashämmare (INI) (se avsnitt 4.4 och 5.1) för:

- oral inledande behandling för att bedöma tolerabiliteten för Vocabria och rilpivirin innan behandling påbörjas med kabotegravir som depotinjektion plus rilpivirin som depotinjektion.
- oral behandling av vuxna och ungdomar som kommer att missa en planerad dos av kabotegravir som depotinjektion plus rilpivirin som depotinjektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Vocabria-tabletter är avsedda för korttidsbehandling av hiv-1 i kombination med rilpivrintabletter. Även produktresumé för rilpivrintabletter ska därför användas för rekommenderad dosering.

Innan behandling med Vocabria påbörjas ska sjukvårdspersonal noga ha valt ut patienter som samtycker till det erforderliga schemat för månatlig injektion eller injektion varannan månad och informerat patienterna om vikten av att komma till schemalagda injektionsbesök för att

minska risken för förnyad virusreplikation (viral rebound-effekt) och potentiell utveckling av resistens på grund av missade doser (se avsnitt 4.4).

Läkaren och patienten kan besluta att använda kabotegravirtabletter som en oral inledande behandling innan injektions-behandlingen med kabotegravir påbörjas för att bedöma tolerabiliteten för kabotegravir (se tabell 1), eller så kan det beslutas att direkt påbörja kabotegravir-injektioner (se produktresumén för kabotegravir för injektion).

Dosering

Vuxna och ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 35 kg)

Oral inledning

Vid användning som oral inledning ska Vocabriatabletter i kombination med rilpivirintabletter tas i cirka en månad (minst 28 dagar) för bedömning av kabotegravirs och rilpivirins tolerabilitet (se avsnitt 4.4). En 30 mg Vocabria-tablett ska tas med en 25 mg rilpivirintablett en gång dagligen.

Tabell 1 Rekommenderat doseringsschema

	ORAL INLEDNING
Läkemedel	Under månad 1 (minst 28 dagar)
Vocabria	30 mg en gång dagligen
Rilpivirin	25 mg en gång dagligen

Oral dosering vid missade injektioner av kabotegravir.

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

Den första dosen av oral behandling ska tas en månad (+/- 7 dagar) efter de senast injicerade doserna av Vocabria och rilpivirin för patienter som får månadsvisa injektioner. För patienter som får injektioner varannan månad ska den första dosen av oral behandling tas 2 månader (+/- 7 dagar) efter de senast injicerade doserna av kabotegravir och rilpivirin. Injicerad dosering ska återupptas på samma dag som den orala doseringen avslutas.

Missade doser

Om patienten glömmer att ta en dos av Vocabria-tabletter, ska patienten ta den missade dosen snarast möjligt, senast 12 timmar innan nästa dos. Om nästa dos ska tas inom 12 timmar, ska patienten inte ta den missade dosen utan fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 4 timmar efter att ha tagit en Vocabria-tablett, ska en ny Vocabria-tablett tas. Om patienten kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit Vocabria-tabletter, behöver ingen ny dos tas förrän det är dags för nästa dos av Vocabria enligt doseringsschemat.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (kreatininclearance ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt (kreatininclearance ≥ 30 till < 60 ml/min) och gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 15 till < 30 ml/min och ej på dialys [se avsnitt 5.2]). Kabotegravir har inte studerats hos patienter med terminal njursvikt med dialys. Eftersom kabotegravir binds till proteiner till mer än 99 %, förväntas inte dialys förändra exponeringen av kabotegravir. Vid administrering till patienter med dialys ska kabotegravir användas med försiktighet.

Nedsatt leverfunktion

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

Vid administrering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska kabotegravir användas med försiktighet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Vocabria för barn yngre än 12 år och ungdomar som väger mindre än 35 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga

Administreringssätt

Ska sväljas.

Vocabria-tabletter kan tas med eller utan mat. Vid intag samtidigt med rilpivirintabletter ska Vocabria-tabletter tas med en måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Baslinjefaktorer associerade med virologisk svikt

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

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

De svåra kutana biverkningarna Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödliga, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med kabotegravirbehandling.

Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecknen och symtomen och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Vid tecken och symtom som tyder på dessa biverkningar ska kabotegravir sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (som lämpligt). Om patienten har utvecklat en allvarlig biverkning som SJS eller TEN vid användning av kabotegravir får patienten aldrig behandlas med kabotegravir på nytt.

Överkänslighetsreaktioner

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

Levertoxicitet

Levertoxicitet har rapporterats hos ett begränsat antal patienter med eller utan känd befintlig leversjukdom som fått Vocabria (se avsnitt 4.8). Administrering av oral inledande kabotegravir-behandling användes i kliniska studier som hjälp att identifiera patienter som kan löpa risk att drabbas av levertoxicitet.

Kontroll av levervärden rekommenderas och behandlingen med Vocabria ska sättas ut vid misstänkt levertoxicitet.

Samtidigt infektion med HBV/HCV

Patienter med samtidig hepatit B-infektion uteslöts från studier med Vocabria. Insättning av Vocabria hos patienter med samtidig hepatit B-infektion rekommenderas inte. Läkare ska ta del av gällande behandlingsriktlinjer för hantering av hiv-infektion hos patienter med samtidig hepatit B-infektion. Det finns begränsad mängd data om patienter med samtidig hepatit C-infektion. Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit C-infektion.

Interaktioner med andra läkemedel

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

Antacida som innehåller flervärda katjoner ska administreras minst 2 timmar före eller 4 timmar efter intag av Vocabria-tabletter (se avsnitt 4.5).

Immunreaktiveringssyndrom

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

Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att Vocabria och annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra

komplikationer till hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sådana hiv-associerade sjukdomar.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vocabria-tabletter är i kombination med rilpivrintabletter avsedda för behandling av hiv-1. Även produktresumé för rilpivrintabletter ska konsulteras för uppgifter om associerade interaktioner.

Andra läkemedels effekter på kabotegravirs farmakokinetik

Kabotegravir metaboliseras främst via uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 och i mindre utsträckning via UGT1A9. Läkemedel som är starka inducerare av UGT1A1 eller UGT1A9 förväntas sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir med försämrad effekt som följd (se avsnitt 4.3 och tabell 2 nedan). Hos långsamma UGT1A1-metaboliserare, motsvarande maximal klinisk hämning av UGT1A1, ökade genomsnittsvärdet för AUC, C_{max} och C_{tau} för oralt kabotegravir upp till 1,5 gånger. Effekten av en UGT1A1-hämmare kan vara något mer uttalad, men med tanke på säkerhetsmarginalerna för kabotegravir förväntas inte denna ökning vara kliniskt relevant. Ingen dosjustering av Vocabria rekommenderas därför i närvaro av UGT1A1-hämmare (t.ex. atazanavir, erlotinib och sorafenib).

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

Kabotegravirs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

Baserat på profilen för läkemedelsinteraktioner *in vitro* och kliniskt förväntas inte kabotegravir påverka koncentrationerna av andra antiretrovirala läkemedel, däribland proteashämmare, nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NRTI), icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NNRTI), integrashämmare, fusionshämmare och ibalizumab.

De data om läkemedelsinteraktioner som anges i tabell 2 har erhållits från studier med oralt kabotegravir (höjning visas med ”↑”, sänkning med ”↓”, ingen förändring med ”↔”, arean under kurvan (koncentration vs. Tid) med ”AUC”, maximal observerad koncentration med ” C_{max} ”, koncentration i slutet av doseringsintervall med ” C_{τ} ”).

Tabell 2 Läkemedelsinteraktioner

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<i>Antivirala hiv-1-läkemedel</i>		
Icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NNRTI) Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Etravirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Vocabria-tabletter är nödvändig.
Icke-nukleosida omvänt-transkriptashämmare (NNRTI) Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpivirin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering av Vocabria-tabletter krävs vid administrering samtidigt med rilpivirin.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabola inducerare kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (t.ex. magnesium, aluminium eller kalcium)	Kabotegravir ↓	Samtidig administrering av antacida har potentialen att minska absorptionen av oralt kabotegravir och har inte studerats. Antacida som innehåller flervärda katjoner ska administreras minst 2 timmar före eller 4 timmar efter intag av oralt Vocabria (se avsnitt 4.4).
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin sänkte signifikant plasmakoncentrationen av kabotegravir, vilket sannolikt resulterar i förlust av terapeutisk effekt. Doseringsrekommendationer för samtidig administrering av Vocabria med rifampicin har inte fastställts och samtidig administrering av Vocabria med rifampicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av kabotegravir. Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Rifabutin ändrade inte plasmakoncentrationen av kabotegravir signifikant. Ingen dosjustering krävs. Innan behandling med oralt kabotegravir påbörjas ska produktresumén för kabotegravir för injektion konsulteras med avseende på samtidig användning av rifabutin.
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 %	Kabotegravir påverkade inte signifikant plasmakoncentrationerna av etinylestradiol och levonorgestrel i kliniskt relevant omfattning. Ingen

	$C_{\tau} \leftrightarrow 0 \%$ $LNG \leftrightarrow$ $AUC \uparrow 12 \%$ $C_{\max} \uparrow 5 \%$ $C_{\tau} \uparrow 7 \%$	dosjustering av orala preventivmedel krävs vid samtidig administrering med Vocabria-tabletter.
--	--	--

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

Baserat på djurdata förväntas att kabotegravir utsöndras i bröstmjolk även om detta inte har bekräftats hos människa.

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var huvudvärk och feber⁴.

De svåra kutana biverkningarna SJS och TEN har rapporterats i samband med kabotegravirbehandling (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

De biverkningar som identifierats för kabotegravir och rilpivirin anges i tabell 3 per organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3 Tabell över biverkningar¹

Organsystem (SOC) enligt MedDRA	Frekvenskategori	Biverkningar för regimen Vocabria + rilpivirin
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet*
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Depression Ångest Onormala drömmar Insomni
	Mindre vanliga	Självmodsförsök; självmordstankar (särskilt hos patienter med underliggande anamnes av psykisk sjukdom)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Somnolens
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Kräkningar Buksmärtor ² Flatulens Diarré
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag ³
	Mindre vanliga	Nässelutslag* Angioödem*
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber ⁴
	Vanliga	Trötthet Asteni Allmän sjukdomskänsla
Utredningar och provtagningar	Vanliga	Viktökning
	Mindre vanliga	Förhöjda transaminaser Förhöjt bilirubin i blodet

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

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

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

⁴ Feber inkluderade följande grupperade rekommenderade MedDRA-termer: värmekänsla, förhöjd kroppstemperatur.

*Vänligen se avsnitt 4.4.

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

Beskrivning av valda biverkningar

Viktökning

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

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

Förändringar i laboratorievärden

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

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

Förhöjda lipasnivåer observerades i kliniska prövningar med Vocabria plus rilpivirin. Det förekom en högre incidens av lipas-ökning av grad 3 och 4 med Vocabria plus rilpivirin jämfört med CAR. Dessa förhöjningar var generellt asymtomatiska och ledde inte till utsättning av Vocabria plus rilpivirin. Ett fall av pankreatit med dödlig utgång med en grad 4-ökning av lipas och förväxlingsfaktorer (inklusive historik av pankreatit) rapporterades i studien ATLAS-2M, för vilket ett orsakssamband med injektionsregimen inte kunde uteslutas.

Pediatrisk population

Baserat på data från analysen vecka 16 (kohort 1C, n = 30) och vecka 24 (kohort 2, n = 144) i studien MOCHA (IMPAACT 2017) identifierades inga nya säkerhetsproblem hos ungdomar (som var minst 12 år och vägde minst 35 kg) jämfört med säkerhetsprofilen som fastställts för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

Det är känt att kabotegravir binds i hög grad till proteiner i plasma. Det är osannolikt att dialys kan bidra till att avlägsna läkemedlet från kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet i cellodling

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

Antiviral aktivitet i kombination med andra läkemedel

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

Resistens in vitro

Isolat av vildtyps-hiv-1 och aktivitet mot resistent stammar: Virus med >10-faldig ökning av kabotegravirs EC_{50} observerades inte under 112-dagarspassagen av stam IIIB. Följande integras-(IN)-mutationer uppkom efter passage av vildtyps-hiv-1 (med T124A-polymorfism) i närvaro av kabotegravir: Q146L (1,3-4,6-faldig förändring [FC]), S153Y (FC=2,8-8,4) och I162M (FC=2,8). Påvisandet av T124A är, som nämns ovan, selektion av en redan befintlig minoritetsvariant som inte har någon differentiell känslighet för kabotegravir. Inga aminosyrasubstitutioner i integrasregionen selekterades vid passage av vildtyps-hiv-1 NL-432 i närvaro av 6,4 nM kabotegravir till och med dag 56.

Bland de multipla mutanterna observerades högsta FC för mutanter innehållande Q148K eller Q148R. E138K/Q148H resulterade i en 0,92-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir, E138K/Q148R resulterade i en 12-faldig minskning av känsligheten och E138K/Q148K i en 81-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. G140C/Q148R och G140S/Q148R resulterade i en 22- respektive 12-faldig minskning av känsligheten för kabotegravir. Medan N155H inte påverkade känsligheten för kabotegravir, resulterade N155H/Q148R i en 61-faldig minskning av känsligheten för

kabotegravir. Andra multipla mutanter som resulterade i en FC mellan 5- till 10 är: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) och E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistens in vivo

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

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

I studien ATLAS-2M uppfyllde 10 deltagare CVF-kriteriet t.o.m. vecka 48: 8 deltagare (1,5 %) i armen med injektion varannan månad (Q8W) och 2 deltagare (0,4 %) i armen med månadsvis injektion (Q4W). 8 deltagare uppfyllde CVF-kriteriet vid eller före vecka 24.

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

I Q4W-armen hade studiedeltagarna inga rilpivirin- eller INSTI-resistensassocierade substitutioner vid baslinjen. En studiedeltagare hade NNRTI-substitutionen G190Q i kombination med NNRTI-polymorfismen V189I. Vid tidpunkten för SVF hade en studiedeltagare de rilpivirinresistensassocierade mutationerna K101E + M230L under behandlingen och den andra hade fortfarande NNRTI-substitutionerna G190Q + V189I med tillägg av V179V/I. Båda studiedeltagarna uppvisade minskad fenotypisk känslighet för rilpivirin. Båda studiedeltagarna hade även INSTI-resistensassocierade mutationer, antingen Q148R + E138E/K eller N155N/H, vid SVF och 1 studiedeltagare hade minskad känslighet för kabotegravir. Ingen av studiedeltagarna har INSTI-

substitutionen L74I. FC i Q4W-armen var 1,8 respektive 4,6 för kabotegravir, 1,0 respektive 1,4 för dolutegravir och 1,1 respektive 1,5 för biktegravir.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

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

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

I FLAIR fick 629 hiv-1-infekterade studiedeltagare naiva för antiretroviral behandling (ART) en regim innehållande integrashämmaren (INSTI) dolutegravir i 20 veckor (antingen dolutegravir/abakavir/lamivudin eller dolutegravir plus 2 andra nukleosidanaloger om studiedeltagaren var HLA-B*5701-positiv). Studiedeltagare som var virologiskt supprimerade (hiv-1-RNA <50 kopior per ml, n=566) randomiserades (1:1) till att få en regim med antingen Vocabria plus rilpivirin eller stå kvar på sin aktuella antiretrovirala regim (CAR). Studiedeltagarna som randomiserades till Vocabria plus rilpivirin började behandlingen med en oral inledande dosering i form av tablett-Vocabria (30 mg) plus tablett-rilpivirin (25 mg) dagligen i minst 4 veckor, följt av behandling med Vocabria för injektion (månad 1: injektion à 600 mg, månad 2 och framåt: injektion à 400 mg) plus rilpivirin för injektion (månad 1: injektion à 900 mg, månad 2 och framåt: injektion à 600 mg) varje månad i ytterligare 44 veckor. Denna studie förlängdes till 96 veckor.

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

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

Poolade data

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

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

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

Det primära effektmåttet och andra resultat vecka 48, inklusive resultat per central baslinjefaktor, för FLAIR och ATLAS redovisas i tabell 4 och 5.

Tabell 4 Virologiska resultat för randomiserad behandling i FLAIR och ATLAS vecka 48 (snapshotanalys)

	FLAIR		ATLAS		Poolade 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 kopior/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsskillnad % (95 % KI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsskillnad % (95 % KI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Orsaker</u>						
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra skäl (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Data saknas för fönstret men kvar i studien (%)	0	0	0	0	0	0

*Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.

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

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

Tabell 5 Andel studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥ 50 kopior/ml vecka 48 per centrala baslinjefaktorer (snapshotresultat)

Baslinjefaktorer		Poolade data från FLAIR och ATLAS	
		Kabotegravir+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm ³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 till <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Kön	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinna	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etnisk tillhörighet	Ljushyad	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Mörkhyad afrikan/amerikan	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)

	Asiat/annan	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Ålder (år)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antiviral baslinjesbehandling vid randomisering	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = kroppsmasseindex

PI = proteashämmare

INI = integrashämmare

NNRTI = icke-nukleosid omvänt-transkriptashämmare

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

Vecka 96 FLAIR

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

Vecka 124 FLAIR Direkt till injektion jämfört med oral inledning.

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

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

Dosering varannan månad

Virologiskt suppresserade patienter (stabla på tidigare ARV-behandling i minst 6 månader)

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

I ATLAS-2M randomiserades 1045 hiv-1-infekterade, virologiskt suppresserade studiedeltagare (1:1) till en injektionsregim med kabotegravir plus rilpivirin administrerad antingen varje eller varannan månad. Studiedeltagare som initialt stod på icke-kabotegravir/rilpivirin-behandling fick oral inledande behandling bestående av tablett-kabotegravir (30 mg) plus tablett-rilpivirin (25 mg) dagligen i minst 4 veckor. Studiedeltagare som randomiserades till månadsvisa injektioner med kabotegravir (månad 1: injektion à 600 mg, månad 2 och framåt: injektion à 400 mg) plus rilpivirininjektion (månad 1: injektion à 900 mg, månad 2 och framåt: injektion à 600 mg) fick behandling i ytterligare 44 veckor. Studiedeltagare som randomiserades till injektioner varannan månad med kabotegravir (injektion à 600 mg månad 1, 2, 4 och därefter varannan månad) och rilpivirin (injektion à 900 mg månad 1, 2, 4 och därefter varannan månad) fick behandling i ytterligare 44 veckor. Före randomisering hade 63 %,

13 % och 24 % av studiedeltagarna behandlats med kabotegravir plus rilpivirin i 0 veckor, 1 till 24 veckor respektive >24 veckor.

Vid baslinjen var studiedeltagarnas medianålder 42 år, 27 % var kvinnor, 27 % var icke-ljushyade, 4 % var ≥65 år och 6 % hade färre CD4+-celler än 350 celler per mm³; dessa karakteristika var likartade mellan studiearmarna.

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

I ATLAS-2M var kabotegravir och rilpivirin administrerat varannan månad inte sämre än kabotegravir och rilpivirin administrerat varje månad avseende andelen studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥50 kopior/ml (1,7 % respektive 1,0 %) vecka 48. Den justerade behandlingsskillnaden mellan kabotegravir och rilpivirin administrerat varannan månad och varje månad (0,8; 95 % KI: -0,6; 2,2) uppfyllde non-inferioritetskriteriet (övre gräns för 95 % KI under 4 %).

Tabell 6 Virologiska resultat för randomiserad behandling i ATLAS-2M vecka 48 (snapshotanalys)

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

*Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.

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

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

Tabell 7 Andel studiedeltagare med hiv-1-RNA i plasma ≥50 kopior/ml vecka 48 per central baslinjefaktor (snapshotresultat)

Baslinjefaktor		Antal hiv-1-RNA ≥50 kopior/ml/Totalt bedömda (%)	
		Dosering varannan månad (Q8W)	Dosering varje månad (Q4W)
Antal Cd4+-celler (celler/mm ³) vid baslinjen	<350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 till <500	1/96 (1,0)	0/89

Baslinjefaktor		Antal hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml/Totalt bedömda (%)	
		Dosering varannan månad (Q8W)	Dosering varje månad (Q4W)
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kön	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinna	5/137 (3,5)	0/143
Etnisk tillhörighet	Ljushyad	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Icke-ljushyad	4/152 (2,6)	0/130
	Mörkhyad/afroamerikan	4/101 (4,0)	0/90
	Icke-mörkhyad/afroamerikan	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	$< 30 \text{ kg/m}^2$	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Ålder (år)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 till < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Tidigare exponering för CAB/RPV	Inga	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 veckor	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 veckor	1/126 (0,8)	0/128

BMI = kroppsmasseindex

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

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

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

Post hoc-analyser:

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

BFA visade att rilpivirin resistensmutationer (incidenskvot IRR=21,65, $p<0,0001$), hiv-1-subtyp A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) och BMI (IRR=1,09 per 1 enhets ökning, $p=0,04$; IRR=3,97 för ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) var associerade med CVF. Andra variabler, däribland dosering Q4W eller Q8W, kvinnligt kön eller CAB/INSTI-resistensmutationer hade inget signifikant samband med CVF. En kombination av minst 2 av följande viktiga baslinjefaktorer var emellertid associerad med en ökad risk för CVF: rilpivirin resistensmutationer, hiv-1 av subtyp A6/A1 eller BMI ≥ 30 kg/m² (se tabell 12).

Tabell 8 Virologiska utfall per förekomst av de centrala baslinjefaktorerna rilpivirinresistensmutationer, subtyp A6/A1¹ och BMI ≥ 30 kg/m²

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

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

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

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

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

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

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

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

Oral överbryggning med annan ART

I en retrospektiv säkerhetsanalys av poolade data från 29 studiedeltagare i 3 kliniska studier (FLAIR, ATLAS-2M och LATTE-2/studie 200056) som fick oral överbryggning med annan ART än kabotegravir plus rilpivirin (alternativ oral överbryggning) under behandling med långverkande intramuskulära (i.m.) injektioner av kabotegravir plus rilpivirin var patienternas medianålder 32 år, 14 % var kvinnor, 31 % var icke-ljushyade, 97 % fick en regim baserad på integrashämmare (INI) som alternativ oral överbryggning och 38 % fick rilpivirin som del i sin alternativa orala överbryggande behandling. Tre patienter avbröt deltagandet i studien under oral överbryggning eller kort efter oral överbryggning av andra skäl än säkerhetsskäl. Flertalet av patienterna bibehöll virologisk suppression (hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml), inklusive 96 % med prover tagna vid det första besöket under den första perioden med oral överbryggning och 100 % med prover tagna vid efterföljande besök för oral överbryggning och omstart av injektioner. Under överbryggning med alternativ oral överbryggning och under perioden efter alternativ oral överbryggning (upp till 2 injektioner av kabotegravir plus rilpivirin efter oral överbryggning) observerades inga fall av CVF (hiv-1-RNA i plasma ≥ 200 kopior/ml).

Pediatrisk population

Säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik (PK) för långverkande kabotegravirinjektioner i kombination med långverkande rilpivirin hos ungdomar har utvärderats i en pågående öppen, icke-jämförande multicenterstudie i fas I/II, MOCHA (IMPAACT 2017).

I kohort 2 i denna studie avslutade 144 virologiskt suppresserade ungdomar den cART-regim de stod på före studien och fick 30 mg kabotegravir i tablettform och 25 mg rilpivirin i tablettform en gång dagligen i minst 4 veckor, följt av intramuskulära injektioner med kabotegravir varannan månad (månad 1 och 2: 600 mg, därefter 600 mg varannan månad) och intramuskulära injektioner med rilpivirin (månad 1 och 2: 900 mg, därefter 900 mg varannan månad).

Vid baslinjen var deltagarnas medianålder 15,0 år, medianvikten var 48,5 kg (intervall: 35,2; 100,9), median-BMI var 19,5 kg/m² (intervall: 16,0; 34,3), 51,4 % var flickor, 98,6 % var icke-vita och 4 deltagare hade ett antal CD4+-celler under 350 celler per mm³.

Antiviral aktivitet bedömdes som ett sekundärt effektmått. 139 av de 144 deltagarna (96,5 %) (snapshotalgoritmen) var fortfarande virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml) vecka 24.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kabotegravir filmdragerade tabletter och depotsuspension för injektion för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-infektion. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxna

Farmakokinetiken för kabotegravir är densamma hos friska och hiv-smittade personer. Variabiliteten i kabotegravirs farmakokinetik är måttlig till hög. I fas I-studierna på friska studiedeltagare varierade interindividuell CVb% för AUC, C_{max} och C_{tau} mellan 26 och 34 %, medan den i studierna på hiv-1-infekterade studiedeltagare varierade mellan 28 och 56 %. Den intraindividuela variabiliteten (CVw%) är lägre än den interindividuela variabiliteten.

Tabell 9 Farmakokinetiska parametrar efter peroralt kabotegravir en gång dagligen hos vuxna deltagare

Doseringsfas	Doseringsregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Oral inledning ^c	30 mg en gång dagligen	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Värden för farmakokinetiska parametrar baserade på poolade individuella post hoc-estimat för patienter i FLAIR och ATLAS från den populationsfarmakokinetisk modellen för kabotegravir (n=581).

^b tau är doseringsintervall: 24 timmar för oral administrering.

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

Absorption

Kabotegravir absorberas snabbt efter peroral administrering. Median-T_{max} uppnås 3 timmar efter administrering av tablett-formuleringen. Med dosering en gång dagligen uppnås farmakokinetisk steady-state efter 7 dagar.

Kabotegravir kan tas med eller utan föda. Föda ökar absorptionen av kabotegravir. Kabotegravirs biotillgänglighet är oberoende av måltidens innehåll: fettrika måltider ökade kabotegravirs AUC_(0-∞) med 14 % och ökade C_{max} med 14 % i förhållande till intag i fasta. Ökningarna är inte kliniskt signifikanta. Absolut biotillgänglighet för kabotegravir har inte fastställts.

Distribution

Baserat på *in vitro*-data binds kabotegravir i hög grad (>99 %) till humana plasmaproteiner. Efter administrering av orala tabletter var den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen (V_{z/f}) i plasma 12,3 l. Hos människa var beräknad V_c/F för kabotegravir i plasma 5,27 l och V_p/F var 2,43 l. Dessa volymestimater, tillsammans med antagandet om hög biotillgänglighet, tyder på viss distribution av kabotegravir till det extracellulära rummet.

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

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

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

Metabolism

Kabotegravir metaboliseras främst via UGT1A1 och i mindre grad via UGT1A9. Kabotegravir är den dominerande cirkulerande substansen i plasma och representerar >90 % av totalt radiokol i plasma. Efter oral administrering till människa elimineras kabotegravir främst genom levermetabolism; renal eliminering av oförändrat kabotegravir är låg (<1 % av dosen). Av den totala orala dosen utsöndras 47 % som oförändrat kabotegravir i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej

absorberat läkemedel eller biliär utsöndring av glukuronidkonjugatet, vilket kan brytas ner ytterligare till modersubstans i tarmen. Kabotegravir observerades föreligga i duodenala gallprover. Glukuronidmetaboliten förelåg också i några, men inte alla, duodenala gallprover. 27 % av den totala orala dosen utsöndras i urinen, främst som en glukuronidmetabolit (75 % av radioaktiviteten i urin, 20 % av den totala dosen).

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

Eliminering

Kabotegravir har en genomsnittlig terminal halveringstid på 41 timmar och ett skenbart clearance (CL/F) på 0,21 l per timme.

Polymorfismer

I en metaanalys av studier på friska och hiv-infekterade deltagare var AUC, $C_{\max}$ och C_{τ} för kabotegravir vid steady-state i genomsnitt 1,3 till 1,5 gånger högre hos hiv-infekterade studiedeltagare med UGT1A1-genotyper som medför långsam kabotegravirmetabolism jämfört med studiedeltagare med normal metabolism via UGT1A1. Denna effekt anses inte vara kliniskt relevant. Ingen dosjustering krävs för patienter med UGT1A1-polymorfism.

Särskilda patientpopulationer

Kön

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

Etnisk tillhörighet

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

Kroppsmasseindex (BMI)

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med grav njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≥ 15 till <30 ml/min) och motsvarande friska studiedeltagare. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (som inte står på dialys). Kabotegravir har inte studerats hos patienter som står på dialys.

Nedsatt leverfunktion

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

Paeditrisk population

Populationsfarmakokinetiska simulationer visade inga kliniskt betydelsefulla skillnader i exponering mellan deltagande ungdomar (som var minst 12 år och vägde minst 35 kg) och hiv-infekterade och icke-infekterade vuxna deltagare från utvecklingsprogrammet för kabotegravir. Således krävs ingen dosjustering för ungdomar som väger ≥ 35 kg.

Tabell 10 Farmakokinetiska parametrar efter peroralt kabotegravir en gång dagligen hos ungdomar i åldern från 12 år till under 18 år (≥ 35 kg)

Doseringsfas	Dosregim	Geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Oral inledning ^c	30 mg en gång dagligen	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Värden för farmakokinetiska (PK) parametrar är baserade på individuella post hoc-estimat från populations-PK-modeller för både en hiv-1-infekterad population bestående av ungdomar (n=147) som vägde 35,2-98,5 kg och en icke-infekterad population bestående av ungdomar (n=62) som vägde 39,9-167 kg.

^b tau är doseringsintervall: 24 timmar för oral administrering.

^c Farmakokinetiska parametrar för oral inledning visar värdena vid steady state.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenes

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

Reproduktionstoxikologiska studier

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

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

I pre- och postnatale (PPN) studier på råttor inducerade kabotegravir reproducerbart fördröjd nedkomst, ökat antal dödfödselar och ökad neonatal mortalitet vid 1000 mg/kg/dag (>30 gånger exponeringen hos människa vid MRHD). Vid en lägre dos på 5 mg/kg/dag (cirka 10 gånger exponeringen hos människa vid MRHD) var kabotegravir inte associerat med fördröjd nedkomst eller neonatal mortalitet. I studier på kanin och råttor sågs ingen effekt på överlevnaden när fostren förlöstes med kejsarsnitt. Med tanke på exponeringsförhållandet är betydelsen för människa inte känd.

Allmäntoxicitet

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser kabotegravir har undersökts i toxicitetsstudier med upprepade orala doser till råttor (26 veckor) och till apa (39 veckor). Inga läkemedelsrelaterade

negativa effekter sågs hos råttor eller apor som gavs kabotegravir oralt i doser upp till 1000 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos (E464)
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnskyddande lock av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten. Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1481/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 december 2020

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Injektionsvätska, depotsuspension.

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

Filmdragerade tabletter

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra en prospektiv kohortstudie (COMBINE-2-studien) för att samla in data från patienter för att utvärdera klinisk effekt, efterlevnad, varaktighet och utsättning efter påbörjad långverkande behandling med kabotegravir och rilpivirin. I studien kommer även resistens mot och svar på efterföljande antiretrovirala regimer hos patienter som har övergått från långverkande behandling med kabotegravir och rilpivirin till en annan behandling att övervakas. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska redovisa interimresultat av studien årligen och slutliga resultat av studien i september 2026.	September 2026
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra en femårig omvärldsstudie av läkemedelsanvändning (Drug Utilisation Study, DUS). Denna observationskohortstudie syftar till att uppnå bättre förståelse för den patientpopulation som behandlas med depotinjektioner med kabotegravir och/eller depotinjektioner med rilpivirin inom rutinmässig klinisk praxis. Studien kommer att omfatta utvärdering av användningsmönster, efterlevnad och klinisk effekt efter marknadsintroduktion för dessa behandlingar samt övervakning av resistens bland fall av virologisk svikt för vilka data om resistenstest finns tillgängliga. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska redovisa interimresultat av studien årligen och slutliga resultat av DUS-studien i september 2027.	September 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – 400 MG FÖR INJEKTION****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Vocabria 400 mg injektionsvätska, depotsuspension
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 400 mg kabotegravir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: mannitol, polysorbat 20, makrogol och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension.

Innehåll: 1 injektionsflaska

1 flaskadapter

1 spruta

1 injektionsnål

2 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Öppna här

För intramuskulär användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1481/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANFÖRPACKNINGEN**STÖDKORT - 400 MG FÖR INJEKTION****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Vocabria 400 mg injektionsvätska, depotsuspension
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

2 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bruksanvisningen innan Vocabria för injektion förbereds
För intramuskulär användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM****9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)****12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT
ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA – 400 MG FÖR INJEKTION

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vocabria 400 mg injektionsvätska, depotsuspension
kabotegravir
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – 600 MG FÖR INJEKTION****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Vocabria 600 mg injektionsvätska, depotsuspension
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 600 mg kabotegravir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: mannitol, polysorbat 20, makrogol och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension.

Innehåll: 1 injektionsflaska

1 flaskadapter

1 spruta

1 injektionsnål

3 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Öppna här

För intramuskulär användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1481/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANFÖRPACKNINGEN**STÖDKORT - 600 MG FÖR INJEKTION****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Vocabria 600 mg injektionsvätska, depotsuspension
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

3 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bruksanvisningen innan Vocabria för injektion förbereds
För intramuskulär användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM****9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)****12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT
ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA – 600 MG FÖR INJEKTION

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vocabria 600 mg injektionsvätska, depotsuspension
kabotegravir
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – TABLETTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Vocabria 30 mg filmdragerade tabletter
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg kabotegravir (som natrium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat (se bipacksedeln)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1481/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

vocabria

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT TILL TABLETTBURK****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Vocabria 30 mg filmdragerade tabletter
kabotegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg kabotegravir (som natrium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1481/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Vocabria 400 mg injektionsvätska, depotsuspension kabotegravir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vocabria är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Vocabria
3. Hur Vocabria-injektioner ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vocabria ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vocabria är och vad det används för

Vocabria för injektion innehåller den aktiva substansen kabotegravir. Kabotegravir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *integrashämmare (INI)*.

Vocabria för injektion används till att behandla infektion med hiv (humant immunbristvirus) hos vuxna och ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 35 kg) vars hiv-1-infektion är under kontroll och som även får ett annat antiretroviralt läkemedel, som kallas rilpivirin.

Vocabria-injektioner botar inte hiv-infektionen, men de håller mängden virus i kroppen på en låg nivå. Detta bidrar till att bibehålla antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

Vocabria injektioner ges alltid i kombination med en injektion av ett annat antiretroviralt läkemedel, *rilpivirin*. Läs bipacksedeln till rilpivirin för information om det läkemedlet.

2. Vad du behöver veta innan du ges Vocabria

Du ska inte få en Vocabria-injektion:

- om du någonsin har utvecklat ett allvarligt hudutslag, fjällande hud, blåsbildning och/eller sår i munnen.
- om du är **allergisk (överkänslig)** mot kabotegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av följande läkemedel eftersom de kan påverka hur Vocabria verkar:
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (läkemedel för behandling av epilepsi och förebyggande av krampanfall).

- **rifampicin** eller **rifapentin** (läkemedel för behandling av vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos).

➔ Om du tror att detta gäller dig ska du **tala om det för läkaren**.

Varningar och försiktighet

Svår hudreaktion

De allvarliga hudreaktionerna Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med Vocabria. Sluta att använda Vocabria och sök omedelbart vård om du märker något av symtomen på dessa allvarliga hudreaktioner.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel ("Eventuella biverkningar").

Allergisk reaktion

Vocabria innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad *överkänslighetsreaktion*. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Vocabria.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Leverbesvär inklusive hepatit B och/eller C

Tala om för läkaren om du har eller har haft leverbesvär, inklusive hepatit B och/eller C. Innan beslut om behandling med Vocabria fattas kan läkaren behöva bedöma hur svår din leversjukdom är.

Var uppmärksam på viktiga symtom

En del personer som tar läkemedel mot hiv-infektion utvecklar andra besvär, som kan vara allvarliga. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Vocabria. Dessa är:

- symtom på infektioner
- symtom på leverskada.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel ("Eventuella biverkningar").

Om du får symtom på infektion eller leverskada:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare**. Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

Det är viktigt att du kommer på regelbundna läkarbesök

För att hålla din hiv-infektion under kontroll och hindra att sjukdomen förvärras är det viktigt att du **kommer till de planerade läkarbesöken** för att få din Vocabria-injektion. Tala med din läkare om du funderar över att sluta med behandlingen. Om du inte får Vocabria-injektionen enligt schemat eller om du slutar med behandlingen, kommer du att behöva ta andra läkemedel för att behandla hiv-infektionen och för att minska risken för att utveckla resistens hos viruset.

Vocabria för injektion är ett långverkande läkemedel. Om du slutar med behandlingen kan låga halter av kabotegravir (den aktiva substansen i Vocabria) finnas kvar i din kropp i upp till 12 månader eller mer efter den sista injektionen. Dessa låga halter av kabotegravir skyddar inte mot viruset och viruset kan bli resistent. Du måste påbörja en annan hiv-behandling inom en månad efter den sista Vocabria-injektionen om du får injektioner en gång i månaden och inom två månader efter den sista Vocabria-injektionen om du får injektioner varannan månad.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn yngre än 12 år eller ungdomar som väger mindre än 35 kg eftersom det inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Vocabria för injektion

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel.

Vocabria får inte ges tillsammans med vissa andra läkemedel (se ”Du ska inte få en Vocabria-injektion” ovan i avsnitt 2).

Vissa läkemedel kan påverka hur Vocabria verkar, eller öka risken för **biverkningar**. Vocabria kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

Tala om för läkaren om du tar:

- **rifabutin** (för behandling av vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos).
- ➔ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar detta läkemedel. Läkaren kanske bestämmer att du behöver gå på fler kontroller.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

➔ **Tala om det för läkaren** innan du får en Vocabria-injektion.

Graviditet

- **Vocabria rekommenderas inte under graviditet.** Vid behov kommer läkaren att överväga fördelarna för dig och riskerna för ditt barn om du skulle få Vocabria-injektioner under graviditeten. Om du planerar att skaffa barn, **tala först med din läkare.**
- Om du har blivit gravid ska du inte sluta att komma till dina besök för att få en Vocabria-injektion utan att tala med din läkare.

Amning

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Det är inte känt om innehållsämnen i Vocabria kan passera över i bröstmjolk. Det är dock möjligt att kabotegravir kan passera över i bröstmjolk i 12 månader efter den sista injektionen av Vocabria.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.**

Körförmåga och användning av maskiner

Vocabria kan göra dig yr och ha andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

➔ **Kör inte fordon och använd inte maskiner** om du inte är säker på att läkemedlet inte har någon sådan påverkan på dig.

Viktig information om några innehållsämnen i Vocabria

Vocabria för injektion innehåller polysorbat. Detta läkemedel innehåller 40 mg polysorbat per 2 ml. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur Vocabria-injektioner ges

Du kommer att ges Vocabria **som en injektion**, antingen en gång i månaden eller en gång varannan månad, tillsammans med en injektion av läkemedlet rilpivirin. Läkaren kommer att informera dig om doseringsschemat.

En sjuksköterska eller läkare kommer att ge dig Vocabria i form av en injektion i muskeln i stjärten (*intramuskulär, eller i.m., injektion*).

När du först börjar behandlingen med Vocabria kan du och läkaren besluta att antingen börja behandlingen med kabotegravir-tabletter eller börja behandlingen direkt med en Vocabria-injektion: Om ni beslutar att börja behandlingen med tabletter kommer din läkare att säga åt dig:

- att ta en 30 mg Vocabria-tablett och en 25 mg rilpivirintablett en gång dagligen i cirka **en månad**.
- att därefter komma för att få **injektioner en gång i månaden eller varannan månad**.

Denna första månad med Vocabria- och rilpivirin-tabletter kallas den orala **inledande perioden**. Den ger läkaren möjlighet att bedöma om det är lämpligt att gå vidare till behandlingen med injektioner. Injektionsschema för dosering en gång i månaden

Vilket läkemedel	När	
	Första injektionen	Andra injektionen och därefter varje månad
Vocabria	injektion à 600 mg	injektion à 400 mg varje månad
Rilpivirin	injektion à 900 mg	injektion à 600 mg varje månad

Injektionsschema för dosering varannan månad

Vilket läkemedel	När	
	Första och andra injektionen med en månads mellanrum	Tredje injektionen och därefter varannan månad
Vocabria	injektion à 600 mg	injektion à 600 mg varannan månad
Rilpivirin	injektion à 900 mg	injektion à 900 mg varannan månad

Om du missar en Vocabria-injektion

➔ **Kontakta omedelbart läkaren** för att boka en ny tid.

För att hålla din hiv-infektion under kontroll och hindra att sjukdomen förvärras är det viktigt att du kommer till de planerade läkarbesöken för att få dina injektioner. Tala med din läkare om du funderar över att sluta med behandlingen.

Tala med din läkare om du tror att du inte kommer att kunna få din Vocabria-injektion vid den schemalagda tidpunkten. Läkaren kan rekommendera att du istället tar Vocabria i tablettform eller annan hivbehandling tills du kan få Vocabria som injektion igen.

Om du har fått för stor mängd av Vocabria för injektion

En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig detta läkemedel så det är inte troligt att du får för mycket. Om du är orolig ska du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan.

Sluta inte få Vocabria-injektioner utan att prata med din läkare

Fortsätt att få Vocabria-injektioner så länge som läkaren rekommenderar det. Sluta inte om inte läkaren säger åt dig att göra det. För att minska risken för att utveckla resistens hos viruset om du slutar med Vocabria måste läkaren sätta dig på en annan hiv-behandling inom en månad efter den sista Vocabria-injektionen om du får injektioner varje månad och inom två månader efter den sista Vocabria-injektionen om du får injektioner varannan månad.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att använda Vocabria och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom:

- röda, flata, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan könsorganen och ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys). Dessa allvarliga hudreaktioner är mycket sällsynta (kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000 personer**).

Allergiska reaktioner

Vocabria innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Dessa överkänslighetsreaktioner är mindre vanliga (kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer**).

Om du får något av följande symtom:

- hudreaktion (*hudutslag, nässelutslag*)
- hög temperatur (*feber*)
- orkeslöshet
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- muskel- eller ledvärk.

➔ **Sök omedelbart läkare.** Läkaren kan besluta att ta prover för att kontrollera levern, njurarna eller blodet och eventuellt att du ska sluta ta Vocabria.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 personer**:

- huvudvärk
- reaktioner vid injektionsstället. I kliniska studier var de flesta i allmänhet milda till måttliga och blev mindre vanliga med tiden. Symtomen kan vara:
 - smärta (som i sällsynta fall kan inkludera tillfälliga gångsvårigheter) och obehag, en förhårdnad eller knöl
- förhöjd kroppstemperatur (*feber*), vilket kan uppstå inom en vecka från injektionstillfället.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 personer**:

- depression
- ångest

- onormala drömmar
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- yrsel
- illamående
- kräkningar
- magsmärtor (*buksmärta*)
- gaser i magen (*flatulens*)
- diarré
- hudutslag
- muskelvärk (*myalgi*)
- orkeslöshet
- kraftlöshet (*asteni*)
- allmän sjukdomskänsla
- viktuppgång
- reaktioner vid injektionsstället. I kliniska studier var de flesta i allmänhet milda till måttliga och blev mindre vanliga med tiden. Symtomen kan vara: rodnad, klåda, svullnad, värmeökning, blåmärke (som kan inkludera missfärgning eller blodansamling under huden).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer:

- självmordsförsök och självmordstankar (särskilt hos patienter som tidigare haft depression eller besvär med psykisk ohälsa)
- allergisk reaktion (*överkänslighet*)
- nässelutslag (*urtikaria*)
- svullnad, ibland av ansikte eller mun (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- dåsighet (*somnolens*)
- yrsel under eller efter en injektion; detta kan leda till svimning
- leverskada (tecken kan vara gulfärgning av huden och ögonvitorna, minskad aptit, klåda, ömmande mage, ljus avföring eller ovanligt mörk urin)
- förändringar i levervärden (ökning av *transaminaser* eller ökning av *bilirubin*)
- reaktioner vid injektionsstället. I kliniska studier var de flesta i allmänhet milda till måttliga och blev mindre vanliga med tiden. Symtomen kan vara: domning, mindre blödning, en abscess (varansamling) eller cellulit (värmeökning, svullnad eller rodnad).

Andra biverkningar som kan påvisas i blodprov

- förhöjt lipas (ett ämne som produceras i bukspottkörteln).

Andra eventuella biverkningar

Personer som tar Vocabria och rilpivirin mot hiv kan få andra biverkningar.

Inflammation i bukspottkörteln

Om du får kraftig smärta i buken (magen) kan det bero på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

➔ **Tala om det för din läkare**, särskilt om smärtan sprider sig och blir värre.

Symtom på infektion och inflammation

Personer med avancerad hiv-infektion (AIDS) har ett svagt immunsystem och risken är större att de får allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). När de börjar med behandlingen blir immunsystemet starkare och kroppen börjar bekämpa infektioner.

Symtom på infektion eller inflammation kan utvecklas, orsakade antingen av att:

- gamla, dolda infektioner blossar upp igen när kroppen bekämpar dem
- immunsystemet angriper frisk vävnad (*autoimmuna sjukdomar*).

Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du har börjat din behandling mot hiv-infektionen.

Symtomen kan vara:

- **muskelsvaghet** och/eller **muskelsmärter**
- **ledvärk** eller **ledsvullnad**
- **svaghet** som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen
- **hjärtklappning** (*palpitationer*) eller **darrningar** (*tremor*)
- **hyperaktivitet** (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser).

Om du får symtom på infektion:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare.** Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vocabria ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kabotegravir.

En 2 ml injektionsflaska innehåller 400 mg kabotegravir.

Övriga innehållsämnen är:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Makrogol (E1521)

Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kabotegravir injektionsvätska, depotsuspension, levereras i en brun injektionsflaska av glas med en gummipropp. Förpackningen innehåller även 1 spruta, 1 flaskadapter och 1 injektionsnål.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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
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

Polska

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

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

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

Portugal
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.vi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning till Vocabria 2 ml för injektion:

Översikt

En komplett dos kräver två injektioner: **VOCABRIA och rilpivirin**

2 ml kabotegravir och 2 ml rilpivirin.

Kabotegravir och rilpivirin är suspensioner som inte behöver spädas eller beredas ytterligare.

Förberedelserna är desamma för båda läkemedlen. Följ dessa anvisningar noga vid beredning av injektionsvätskan, suspensionen, för att undvika läckage.

Kabotegravir och rilpivirin är endast avsedda för intramuskulär användning. Båda injektionerna måste ges i glutealmuskeln.

Anm.: Ventrogluteal injektion rekommenderas. **Ordningsföljden för injektionerna har ingen betydelse.**



Förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förpackningen innehåller:

- 1 injektionsflaska med kabotegravir
- 1 flaskadapter
- 1 spruta
- 1 injektionsnål (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 tum])

Bedöm patientens kroppsbyggnad för att med medicinskt omdöme välja en injektionsnål av lämplig längd.

Injektionsflaska med kabotegravir

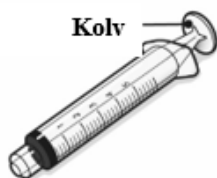
Injektionsflaskans lock
(Gummipropp under lockat)



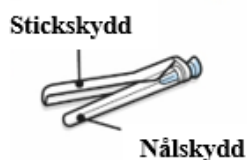
Flaskadapter



Spruta



Injektionsnål



Du behöver också

- Icke-sterila handskar
- 2 sprittorkar
- 2 kompresser
- En kanylburk

Se till att ha rilpivirinförpackningen inom räckhåll innan du börjar.

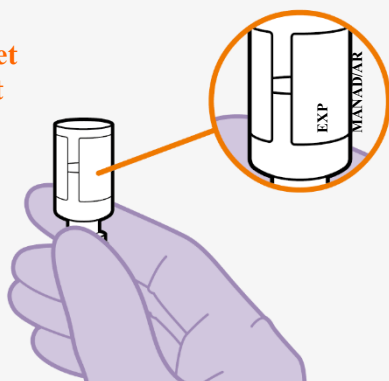
+ 1 förpackning med 2 ml rilpivirin



Förberedelser

1. Inspektera injektionsflaskan

Kontrollera
utgångsdatumet
och läkemedlet



- Kontrollera att utgångsdatumet inte har passerats.
- Inspektera omedelbart injektionsflaskan. Använd inte produkten om du ser främmande partiklar.

Anm.: Injektionsflaskan med kabotegravir är brunfärgad.
Använd den **inte** om utgångsdatumet har passerats.

2. Vänta 15 minuter

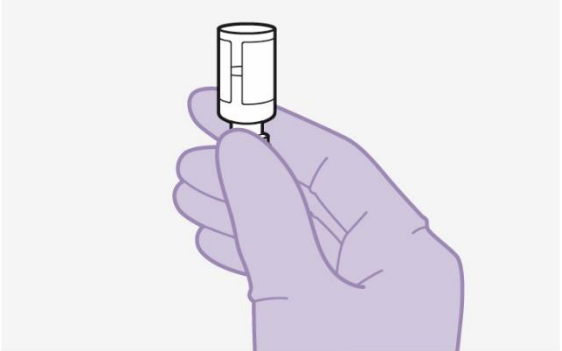
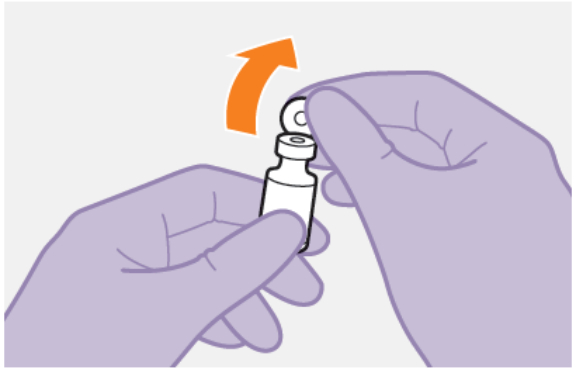


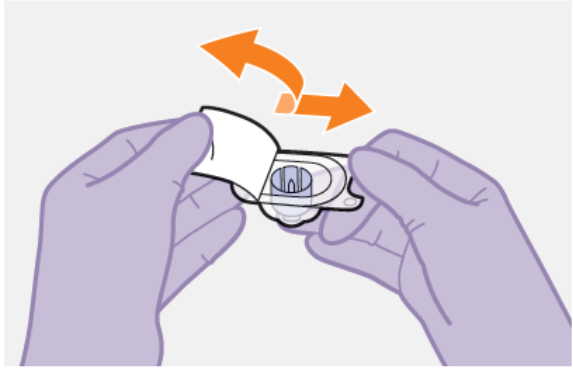
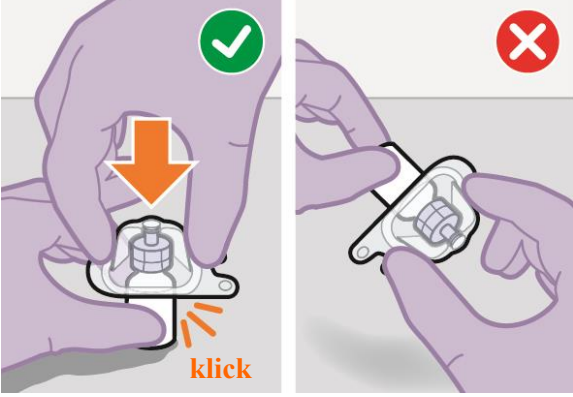
Vänta 15 minuter

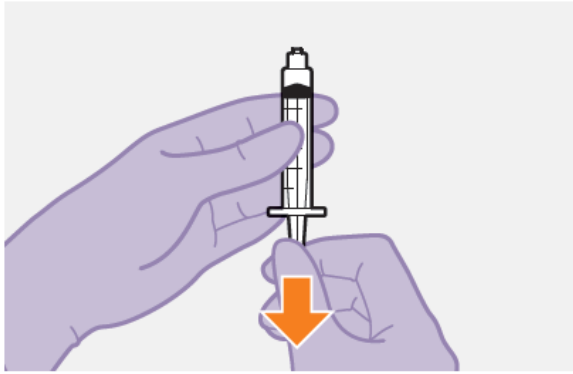


- Om förpackningen har förvarats i kylskåp, ta ut den och låt den stå i minst 15 minuter så att läkemedlet hinner anta rumstemperatur innan du ger injektionen.

3. Skaka kraftigt

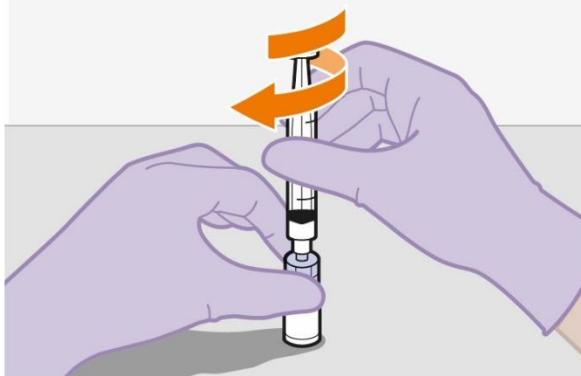
	Håll injektionsflaskan i ett stadigt grepp och skaka kraftigt i 10 sekunder, som på bilden.
4. Inspektera suspensionen	
	- Vänd injektionsflaskan upp och ned och kontrollera att innehållet har resuspenderats. Suspensionen ska se homogen ut. Om den inte är homogen, skaka injektionsflaskan igen. - Förekomst av små luftbubblor är normalt. Anm.: I vilken ordningsföljd injektionsflaskorna bereds har ingen betydelse.
5. Ta bort injektionsflaskans lock	
	- Ta bort locket från injektionsflaskan. - Torka av gummiproppen med en sprittork. Låt inte något vidröra gummiproppen efter att den har torkats av.
6. Öppna förpackningen med flaskadaptorn	

	• Dra av adapterförpackningens undersida av papp. Anm.: Ta inte bort förpackningen från adaptern till nästa steg. Adaptern faller inte ur förpackningen när den vänds upp och ned.
7. Sätt fast flaskadaptern	 • Placera injektionsflaskan på en plan yta. • Tryck fast flaskadaptern rakt ner på injektionsflaskan, som på bilden. • Flaskadaptern ska klicka stadigt på plats.
8. Lyft bort förpackningen	 • Lyft bort flaskadapterns förpackning, som på bilden.
9. Förbered sprutan	



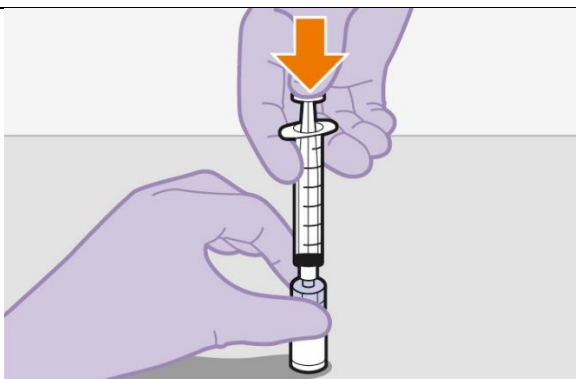
- Ta ut sprutan från förpackningen.
- Dra in 1 ml luft i sprutan. Detta för att göra lättare att dra upp vätska senare.

10. Anslut sprutan



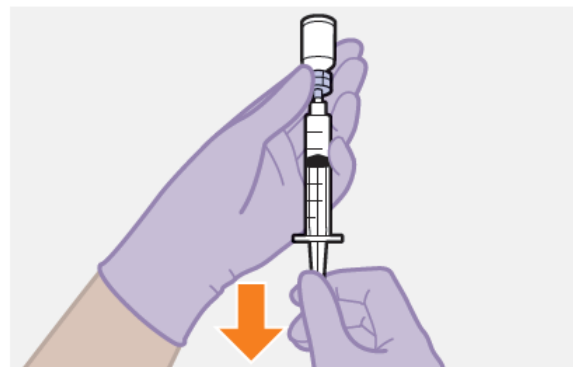
- Håll flaskadaptern och injektionsflaskan i ett stadigt grepp, som på bilden.
- Skruva fast sprutan stadigt på flaskadaptern.

11. Tryck in kolven



- Tryck in kolven hela vägen för att pressa in luft i injektionsflaskan.

12. Dra långsamt upp dosen



- Vänd sprutan och injektionsflaskan upp och ned och dra långsamt upp så mycket vätska i sprutan som möjligt. Vätskevolymen kan vara större än dosvolymen.

Anm.: Håll sprutan upprätt för att undvika läckage.

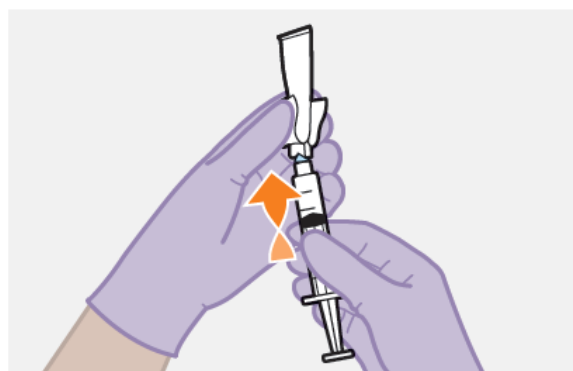
13. Skruva av sprutan



- Håll sprutans kolv stadigt på plats, som visas på bilden, för att förhindra läckage. Det är normalt att känna visst baktryck.
- Skruva av sprutan från flaskadaptern medan du håller flaskadaptern, som på bilden.

Anm.: Kontrollera att kabotegravirsuspensionen är homogen och vit till ljusrosa.

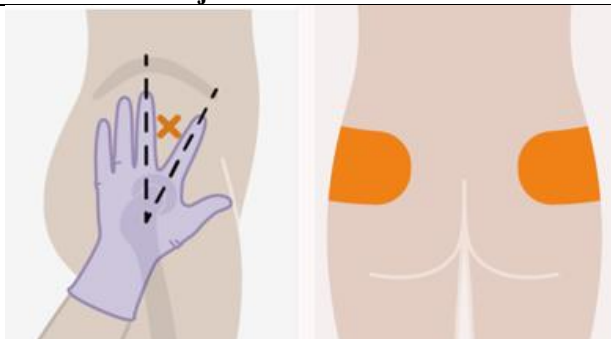
14. Sätt fast nålen



- Öppna förpackningen med nålen så att nålens bas exponeras.
- Håll sprutan upprätt medan du skruvar fast sprutan stadigt på nålen.
- Ta bort förpackningen från nålen.

Injektion

15. Förbered injektionsstället



Ventroglutealt

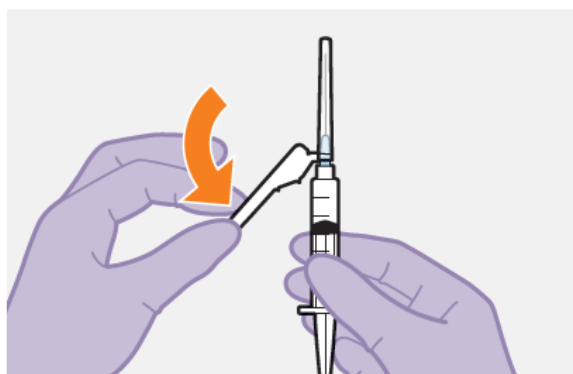
Dorsoglutealt

Injektionerna måste ges i glutealmuskeln. Välj något av följande områden för injektionen:

- Ventroglutealt (rekommenderas)
- Dorsoglutealt (övre, yttre kvadranten)

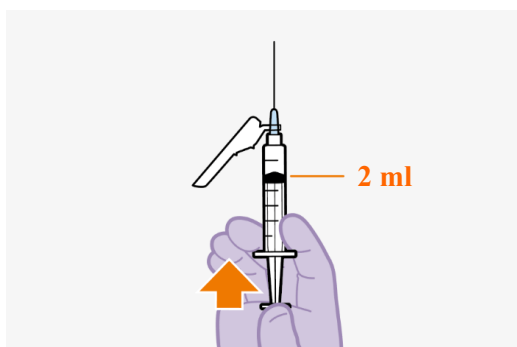
Anm.: Endast för gluteal intramuskulär användning.
Ge **inte** injektionen intravenöst.

16. Ta av locket



- Vik bort stickskyddet från nålen.
- Dra av nålskyddet.

17. Avlägsna överflödig vätska



- Håll sprutan med nålen pekande uppåt. Tryck in kolven till 2 ml-dosen för att avlägsna överflödig vätska och eventuella luftbubblor.

Anm.: Tvätta injektionsstället med en sprittork. Låt huden lufttorka innan du fortsätter.

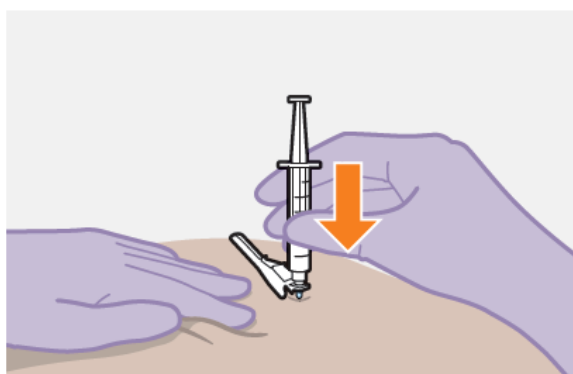
18. Sträck huden



Använd z-tekniken för att minimera läckage av läkemedel från injektionsstället.

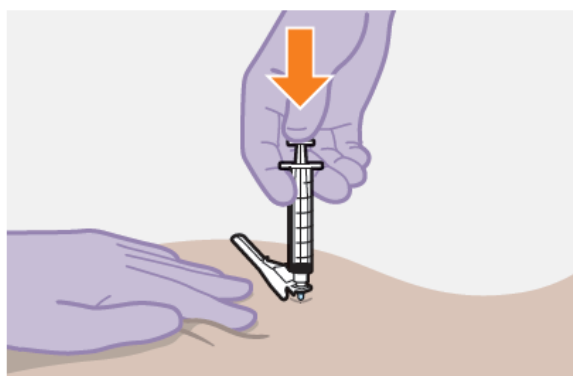
- Förskjut huden över injektionsstället med cirka 2,5 cm.
- Håll kvar huden i denna position under injektionen.

19. Stick in nålen



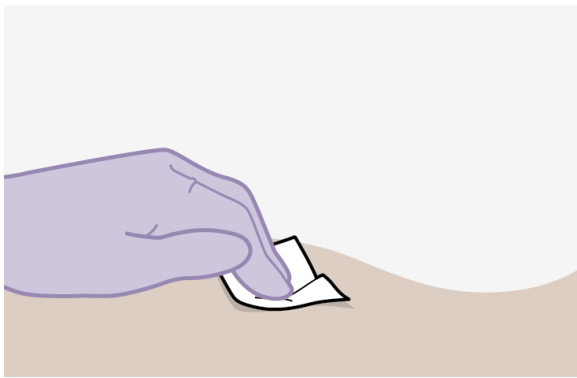
- Stick in hela nålen eller tillräckligt långt för att nå in i muskeln.

20. Injicera dosen



- Håll kvar huden i förskjuten position – tryck långsamt in kolven hela vägen.
- Kontrollera att sprutan är tom.
- Dra ut nålen och släpp omedelbart greppet om huden.

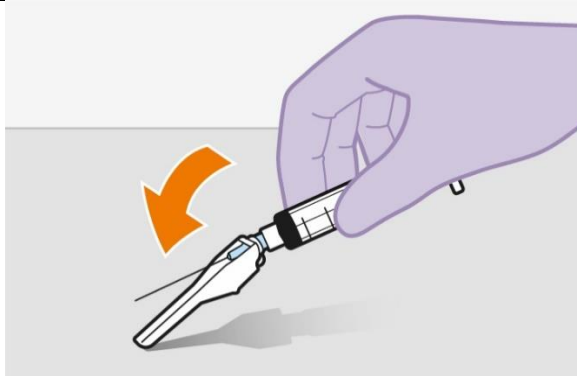
21. Bedöm injektionsstället



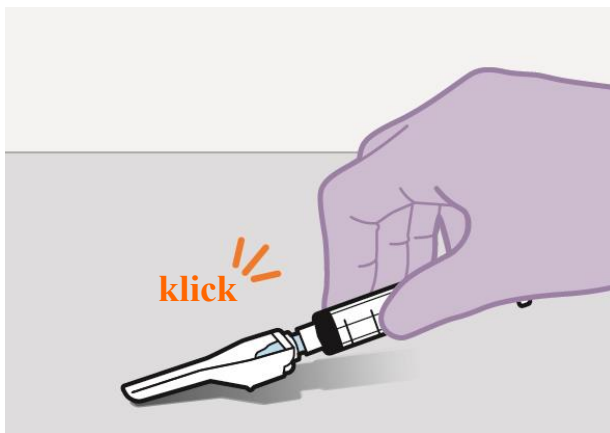
- Tryck mot injektionsstället med en kompress.
- Sätt på ett litet förband om det blöder.

Massera **inte** området.

22. Stickskydda nålen

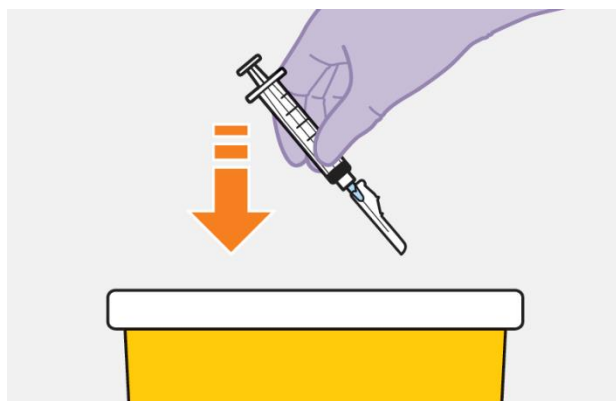


- Fäll ner stickskyddet över nålen.
- Tryck varsamt mot en hård yta så att stickskyddet låses på plats.
- Det hörs ett klick när stickskyddet låses fast.



Efter injektionen

23. Kassera säkert



- Kassera använda nålar, sprutor, injektionsflaskor och flaskadapttrar enligt lokala föreskrifter.

Upprepa stegen med det andra läkemedlet



Om du ännu inte har injicerat båda läkemedlen, följ stegen för att förbereda och injicera för rilpivirin som har en egen bruksanvisning.

Frågor och svar

1. Hur länge kan läkemedlet lämnas i sprutan?

När suspensionen har dragits upp i sprutan ska suspensionen, ur mikrobiologisk synvinkel, användas omedelbart.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 2 timmar vid 25 °C.

2. Varför ska jag injicera luft i injektionsflaskan?

Det går lättare att dra upp dosen i sprutan om 1 ml luft injiceras i injektionsflaskan.

Utan luften kan lite vätska rinna tillbaka in i injektionsflaskan så att sprutan innehåller mindre än den dos som ska ges.

3. Spelar det någon roll i vilken ordningsföljd jag ger läkemedlen?

Nej, ordningsföljden har ingen betydelse.

4. Om förpackningen har förvarats i kylskåp, går det att värma injektionsflaskan till rumstemperatur på ett snabbare sätt utan att det påverkar säkerheten?

Det bästa är att låta injektionsflaskan anta rumstemperatur på ett naturligt sätt. Du kan dock påskynda uppvärmningen genom att hålla injektionsflaskan i handen.

Använd inte någon annan uppvärmningsmetod.

5. Varför rekommenderas ventrogluteal administrering?

Ventrogluteal injektion, i m. gluteus medius, rekommenderas därför att det inte finns några större nerver eller blodkärl i närheten. Dorsogluteal injektion, i m. gluteus maximus, kan användas om den som ger injektionen föredrar det. Injektionen ska inte ges på något annat ställe.

Bipacksedel: Information till patienten

Vocabria 600 mg injektionsvätska, depotsuspension kabotegravir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vocabria är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Vocabria
3. Hur Vocabria-injektioner ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vocabria ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vocabria är och vad det används för

Vocabria för injektion innehåller den aktiva substansen kabotegravir. Kabotegravir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *integrashämmare (INI)*.

Vocabria för injektion används till att behandla infektion med hiv (humant immunbristvirus) hos vuxna och ungdomar som är minst 12 år och väger minst 35 kg vars hiv-1-infektion är under kontroll och som även får ett annat antiretroviralt läkemedel, som kallas rilpivirin.

Vocabria-injektioner botar inte hiv-infektionen, men de håller mängden virus i kroppen på en låg nivå. Detta bidrar till att bibehålla antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

Vocabria injektioner ges alltid i kombination med en injektion av ett annat antiretroviralt läkemedel, *rilpivirin*. Läs bipacksedeln till rilpivirin för information om det läkemedlet.

2. Vad du behöver veta innan du ges Vocabria

Du ska inte få en Vocabria-injektion:

- om du någonsin har utvecklat ett allvarligt hudutslag, fjällande hud, blåsbildning och/eller sår i munnen.
- om du är **allergisk (överkänslig)** mot kabotegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av följande läkemedel eftersom de kan påverka hur Vocabria verkar:
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (läkemedel för behandling av epilepsi och förebyggande av krampanfall).

- **rifampicin** eller **rifapentin** (läkemedel för behandling av vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos).

➔ Om du tror att detta gäller dig ska du **tala om det för läkaren**.

Varningar och försiktighet

Svår hudreaktion

De allvarliga hudreaktionerna Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med Vocabria. Sluta att använda Vocabria och sök omedelbart vård om du märker något av symtomen på dessa allvarliga hudreaktioner.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel ("Eventuella biverkningar").

Allergisk reaktion

Vocabria innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad *överkänslighetsreaktion*. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Vocabria.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Leverbesvär inklusive hepatit B och/eller C

Tala om för läkaren om du har eller har haft leverbesvär, inklusive hepatit B och/eller C. Innan beslut om behandling med Vocabria fattas kan läkaren behöva bedöma hur svår din leversjukdom är.

Var uppmärksam på viktiga symtom

En del personer som tar läkemedel mot hiv-infektion utvecklar andra besvär, som kan vara allvarliga. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Vocabria. Dessa är:

- symtom på infektioner
- symtom på leverskada.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel ("Eventuella biverkningar").

Om du får symtom på infektion eller leverskada:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare**. Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

Det är viktigt att du kommer på regelbundna läkarbesök

För att hålla din hiv-infektion under kontroll och hindra att sjukdomen förvärras är det viktigt att du **kommer till de planerade läkarbesöken** för att få din Vocabria-injektion. Tala med din läkare om du funderar över att sluta med behandlingen. Om du inte får Vocabria-injektionen enligt schemat eller om du slutar med behandlingen, kommer du att behöva ta andra läkemedel för att behandla hiv-infektionen och för att minska risken för att utveckla resistens hos viruset.

Vocabria för injektion är ett långverkande läkemedel. Om du slutar med behandlingen kan låga halter av kabotegravir (den aktiva substansen i Vocabria) finnas kvar i din kropp i upp till 12 månader eller mer efter den sista injektionen. Dessa låga halter av kabotegravir skyddar inte mot viruset och viruset kan bli resistent. Du måste påbörja en annan hiv-behandling inom en månad efter den sista Vocabria-injektionen om du får injektioner en gång i månaden och inom två månader efter den sista Vocabria-injektionen om du får injektioner varannan månad.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn yngre än 12 år eller ungdomar som väger mindre än 35 kg eftersom det inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Vocabria för injektion

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel.

Vocabria får inte ges tillsammans med vissa andra läkemedel (se ”Du ska inte få en Vocabria-injektion” ovan i avsnitt 2).

Vissa läkemedel kan påverka hur Vocabria verkar, eller öka risken för **biverkningar**. Vocabria kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

Tala om för läkaren om du tar:

- **rifabutin** (för behandling av vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos).
- ➔ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar detta läkemedel. Läkaren kanske bestämmer att du behöver gå på fler kontroller.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

➔ **Tala om det för läkaren** innan du får en Vocabria-injektion.

Graviditet

- **Vocabria rekommenderas inte under graviditet.** Vid behov kommer läkaren att överväga fördelarna för dig och riskerna för ditt barn om du skulle få Vocabria-injektioner under graviditeten. Om du planerar att skaffa barn, **tala först med din läkare.**
- Om du har blivit gravid ska du inte sluta att komma till dina besök för att få en Vocabria-injektion utan att tala med din läkare.

Amning

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Det är inte känt om innehållsämnen i Vocabria kan passera över i bröstmjolk. Det är dock möjligt att kabotegravir kan passera över i bröstmjolk i 12 månader efter den sista injektionen av Vocabria.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.**

Körförmåga och användning av maskiner

Vocabria kan göra dig yr och ha andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

➔ **Kör inte fordon och använd inte maskiner** om du inte är säker på att läkemedlet inte har någon sådan påverkan på dig.

Viktig information om några innehållsämnen i Vocabria

Vocabria för injektion innehåller polysorbat. Detta läkemedel innehåller 60 mg polysorbat per 3 ml. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur Vocabria-injektioner ges

Du kommer att ges Vocabria **som en injektion**, antingen en gång i månaden eller en gång varannan månad, tillsammans med en injektion av läkemedlet rilpivirin. Läkaren kommer att informera dig om doseringsschemat.

En sjuksköterska eller läkare kommer att ge dig Vocabria i form av en injektion i muskeln i stjärten (*intramuskulär, eller i.m., injektion*).

När du först börjar behandlingen med Vocabria kan du och läkaren besluta att antingen börja behandlingen med kabotegravir-tabletter eller börja behandlingen direkt med en Vocabria-injektion: Om ni beslutar att börja behandlingen med tabletter kommer din läkare att säga åt dig:

- att ta en 30 mg Vocabria-tablett och en 25 mg rilpivirin-tablett en gång dagligen i cirka **en månad**.
- att därefter komma för att få **injektioner en gång i månaden eller varannan månad**.

Denna första månad med Vocabria- och rilpivirin-tabletter kallas den orala **inledande perioden**. Den ger läkaren möjlighet att bedöma om det är lämpligt att gå vidare till behandlingen med injektioner. Injektionsschema för dosering en gång i månaden

	När	
Vilket läkemedel	Första injektionen	Andra injektionen och därefter varje månad
Vocabria	injektion à 600 mg (3 ml)	injektion à 400 mg varje månad
Rilpivirin	injektion à 900 mg (3 ml)	injektion à 600 mg varje månad

Injektionsschema för dosering varannan månad

Vilket läkemedel	När	
	Första och andra injektionen med en månads mellanrum	Tredje injektionen och därefter varannan månad
Vocabria	injektion à 600 mg	injektion à 600 mg varannan månad
Rilpivirin	injektion à 900 mg	injektion à 900 mg varannan månad

Om du missar en Vocabria-injektion

➔ **Kontakta omedelbart läkaren** för att boka en ny tid.

För att hålla din hiv-infektion under kontroll och hindra att sjukdomen förvärras är det viktigt att du kommer till de planerade läkarbesöken för att få dina injektioner. Tala med din läkare om du funderar över att sluta med behandlingen.

Tala med din läkare om du tror att du inte kommer att kunna få din Vocabria-injektion vid den schemalagda tidpunkten. Läkaren kan rekommendera att du istället tar Vocabria i tablettform eller annan hivbehandling tills du kan få Vocabria som injektion igen.

Om du har fått för stor mängd av Vocabria för injektion

En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig detta läkemedel så det är inte troligt att du får för mycket. Om du är orolig ska du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan.

Sluta inte få Vocabria-injektioner utan att prata med din läkare

Fortsätt att få Vocabria-injektioner så länge som läkaren rekommenderar det. Sluta inte om inte läkaren säger åt dig att göra det. För att minska risken för att utveckla resistens hos viruset om du slutar med Vocabria måste läkaren sätta dig på en annan hiv-behandling inom en månad efter den sista Vocabria-injektionen om du får injektioner varje månad och inom två månader efter den sista Vocabria-injektionen om du får injektioner varannan månad.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att använda Vocabria och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom:

- röda, flata, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan könsorganen och ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys). Dessa allvarliga hudreaktioner är mycket sällsynta (kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000 personer**).

Allergiska reaktioner

Vocabria innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Dessa överkänslighetsreaktioner är mindre vanliga (kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer**).

Om du får något av följande symtom:

- hudreaktion (*hudutslag, nässelutslag*)
- hög temperatur (*feber*)
- orkeslöshet
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- muskel- eller ledvärk.

➔ **Sök omedelbart läkare.** Läkaren kan besluta att ta prover för att kontrollera levern, njurarna eller blodet och eventuellt att du ska sluta ta Vocabria.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 personer**:

- huvudvärk
- reaktioner vid injektionsstället. I kliniska studier var de flesta i allmänhet milda till måttliga och blev mindre vanliga med tiden. Symtomen kan vara:
 - smärta (som i sällsynta fall kan inkludera tillfälliga gångsvårigheter) och obehag, en förhårdnad eller knöl
- förhöjd kroppstemperatur (*feber*), vilket kan uppstå inom en vecka från injektionstillfället.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 personer**:

- depression
- ångest

- onormala drömmar
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- yrsel
- illamående
- kräkningar
- magsmärtor (*buksmärta*)
- gaser i magen (*flatulens*)
- diarré
- hudutslag
- muskelvärk (*myalgi*)
- orkeslöshet
- kraftlöshet (*asteni*)
- allmän sjukdomskänsla
- viktuppgång
- reaktioner vid injektionsstället. I kliniska studier var de flesta i allmänhet milda till måttliga och blev mindre vanliga med tiden. Symtomen kan vara: rodnad, klåda, värmeökning, blåmärke, (som kan inkludera missfärgning eller blodansamling under huden).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer:

- självmordsförsök och självmordstankar (särskilt hos patienter som tidigare haft depression eller besvär med psykisk ohälsa)
- allergisk reaktion (*överkänslighet*)
- nässelutslag (*urtikaria*)
- svullnad, ibland av ansikte eller mun (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- dåsighet (*somnolens*)
- yrsel under eller efter en injektion; detta kan leda till svimning
- leverskada (tecken kan vara gulfärgning av huden och ögonvitorna, minskad aptit, klåda, ömmande mage, ljus avföring eller ovanligt mörk urin)
- förändringar i levervärden (ökning av *transaminaser* eller ökning av *bilirubin*)
- reaktioner vid injektionsstället. I kliniska studier var de flesta i allmänhet milda till måttliga och blev mindre vanliga med tiden. Symtomen kan vara: domning, mindre blödning, en abscess (varansamling) eller cellulit (värmeökning, svullnad eller rodnad).

Andra biverkningar som kan påvisas i blodprov

- förhöjt lipas (ett ämne som produceras i bukspottkörteln).

Andra eventuella biverkningar

Personer som tar Vocabria och rilpivirin mot hiv kan få andra biverkningar.

Inflammation i bukspottkörteln

Om du får kraftig smärta i buken (magen) kan det bero på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

➔ **Tala om det för din läkare**, särskilt om smärtan sprider sig och blir värre.

Symtom på infektion och inflammation

Personer med avancerad hiv-infektion (AIDS) har ett svagt immunsystem och risken är större att de får allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). När de börjar med behandlingen blir immunsystemet starkare och kroppen börjar bekämpa infektioner.

Symtom på infektion eller inflammation kan utvecklas, orsakade antingen av att:

- gamla, dolda infektioner blossar upp igen när kroppen bekämpar dem
- immunsystemet angriper frisk vävnad (*autoimmuna sjukdomar*).

Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du har börjat din behandling mot hiv-infektionen.

Symtomen kan vara:

- **muskelsvaghet** och/eller **muskelsmärter**
- **ledvärk** eller **ledsvullnad**
- **svaghet** som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen
- **hjärtklappning** (*palpitationer*) eller **darrningar** (*tremor*)
- **hyperaktivitet** (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser).

Om du får symtom på infektion:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare.** Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vocabria ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kabotegravir.

En 3 ml injektionsflaska innehåller 600 mg kabotegravir.

Övriga innehållsämnen är:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Makrogol (E1521)

Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kabotegravir injektionsvätska, depotsuspension, levereras i en brun injektionsflaska av glas med en gummipropp. Förpackningen innehåller även 1 spruta, 1 flaskadapter och 1 injektionsnål.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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
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

Frankrike

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning till Vocabria 3 ml för injektion:

Översikt

En komplett dos kräver två injektioner: **VOCABRIA och rilpivirin**

3 ml kabotegravir och 3 ml rilpivirin.

Kabotegravir och rilpivirin är suspensioner som inte behöver spädas eller beredas ytterligare. Följ dessa anvisningar noga vid beredning av injektionsvätskan, suspensionen, för att undvika läckage.

Förberedelserna är desamma för båda läkemedlen.

Kabotegravir och rilpivirin är endast avsedda för intramuskulär användning. Båda injektionerna måste ges i glutealmuskeln.

Anm.: Ventrogluteal injektion rekommenderas. **Ordningsföljden för injektionerna har ingen betydelse.**



Förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förpackningen innehåller:

- 1 injektionsflaska med kabotegravir
- 1 flaskadapter
- 1 spruta
- 1 injektionsnål (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 tum])

Bedöm patientens kroppsbyggnad för att med medicinskt omdöme välja en injektionsnål av lämplig längd.

Injektionsflaska med kabotegravir

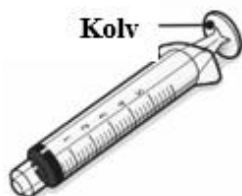


Injektionsflaskans lock
(Gummipropp under lockat)

Flaskadapter



Spruta

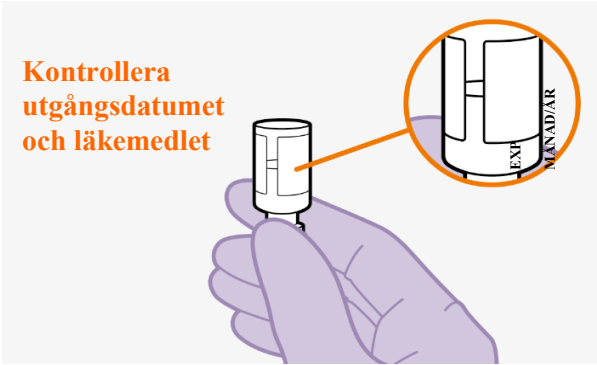


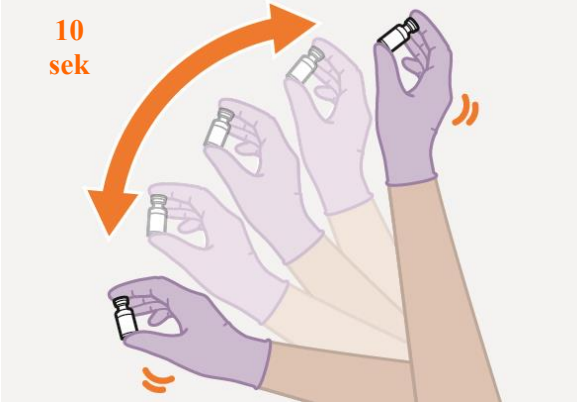
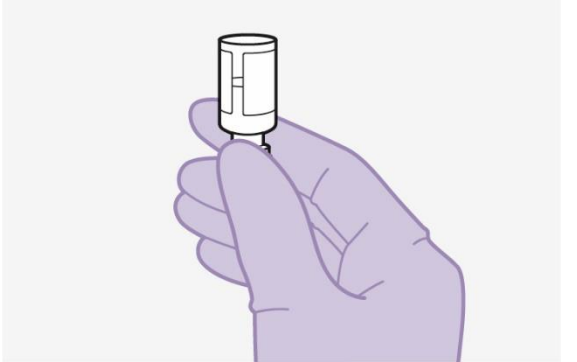
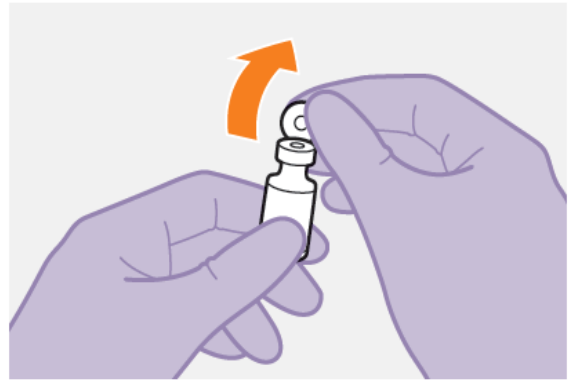
Injektionsnål

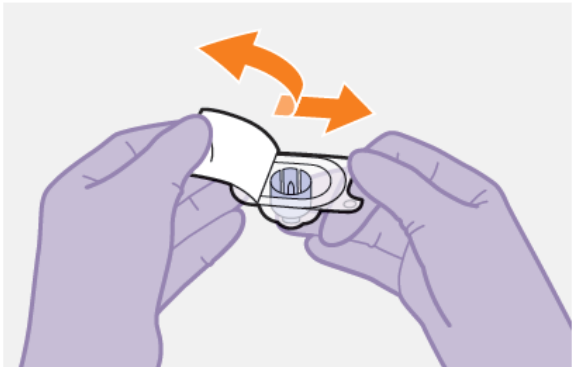
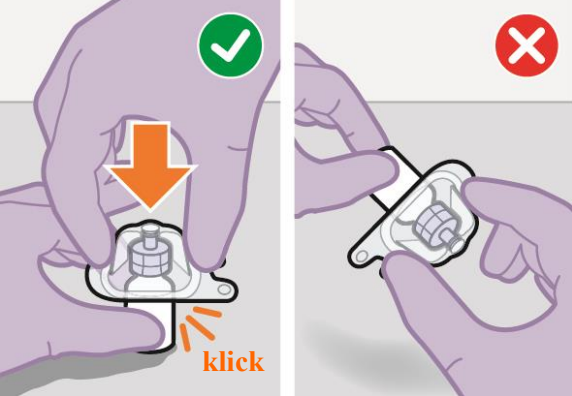
Stickskydd

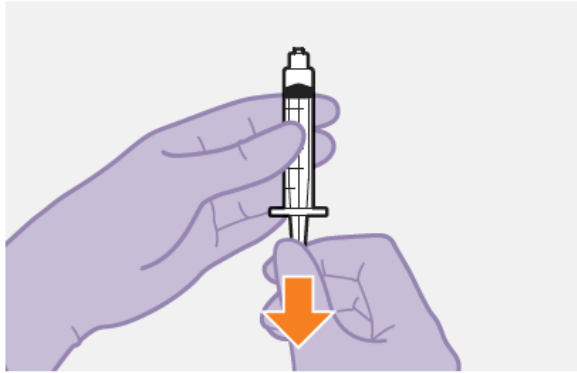


Nålskydd

Du behöver också • Icke-sterila handskar • 2 sprittorkar • 2 kompresser • En kanylburk Se till att ha rilpivirinförpackningen inom räckhåll innan du börjar. + 1 förpackning med 3 ml rilpivirin 	
Förberedelser	
1. Inspektera injektionsflaskan	
 Kontrollera utgångsdatumet och läkemedlet	• Kontrollera att utgångsdatumet inte har passerats. • Inspektera omedelbart injektionsflaskan. Använd inte produkten om du ser främmande partiklar. Anm.: Injektionsflaskan med kabotegravir är brunfärgad. Använd den inte om utgångsdatumet har passerats.
2. Vänta 15 minuter	
 Vänta 15 minuter	• Om förpackningen har förvarats i kylskåp, ta ut den och låt den stå i minst 15 minuter så att läkemedlet hinner anta rumstemperatur innan du ger injektionen.
3. Skaka kraftigt	

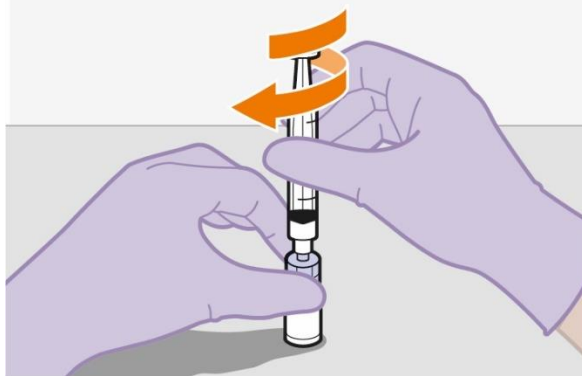
	Håll injektionsflaskan i ett stadigt grepp och skaka kraftigt i 10 sekunder, som på bilden.
4. Inspektera suspensionen	
	- Vänd injektionsflaskan upp och ned och kontrollera att innehållet har resuspenderats. Suspensionen ska se homogen ut. Om den inte är homogen, skaka injektionsflaskan igen. - Förekomst av små luftbubblor är normalt. Anm.: I vilken ordningsföljd injektionsflaskorna bereds har ingen betydelse.
5. Ta bort injektionsflaskans lock	
	- Ta bort locket från injektionsflaskan. - Torka av gummiproppen med en sprittork. Låt inte något vidröra gummiproppen efter att den har torkats av.
6. Öppna förpackningen med flaskadaptorn	

	• Dra av adapterförpackningens undersida av papp. Anm.: Ta inte bort förpackningen från adaptern till nästa steg. Adaptern faller inte ur förpackningen när den vänds upp och ned.
7. Sätt fast flaskadaptern	• Placera injektionsflaskan på en plan yta. • Tryck fast flaskadaptern rakt ner på injektionsflaskan med hjälp av förpackningen, som på bilden. • Flaskadaptern ska klicka stadigt på plats.
	
8. Lyft bort förpackningen	• Lyft bort flaskadaptersns förpackning, som på bilden.
	
9. Förbered sprutan	



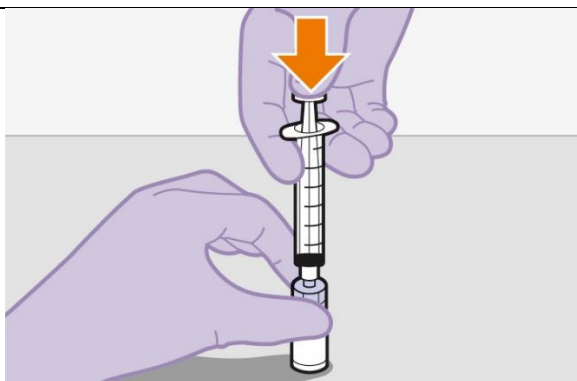
- Ta ut sprutan från förpackningen.
- Dra in 1 ml luft i sprutan. Detta för att göra lättare att dra upp vätska senare.

10. Anslut sprutan



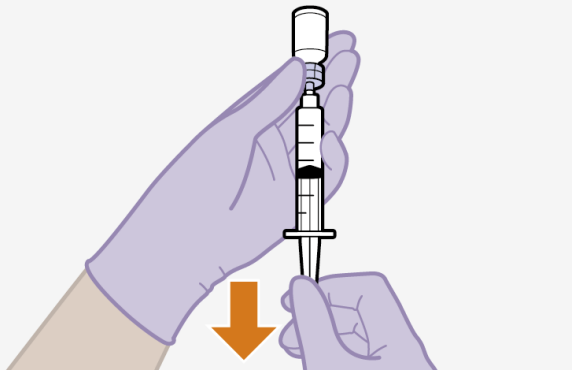
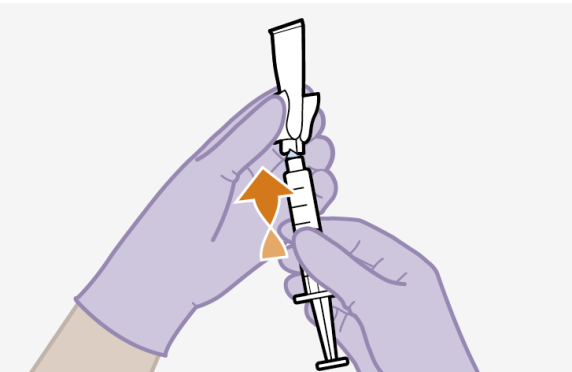
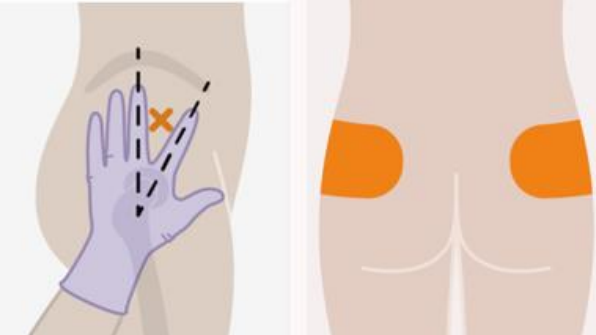
- Håll flaskadaptern och injektionsflaskan i ett stadigt grepp, som på bilden.
- Skruva fast sprutan stadigt på flaskadaptern.

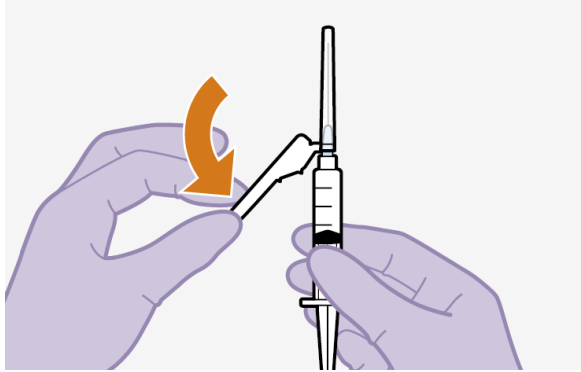
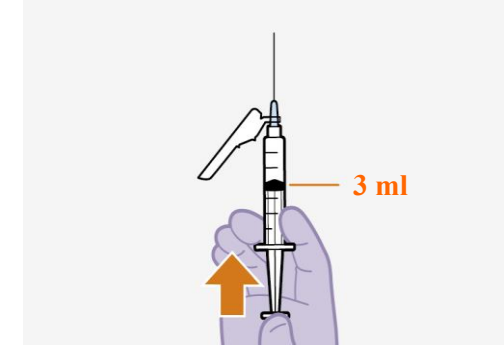
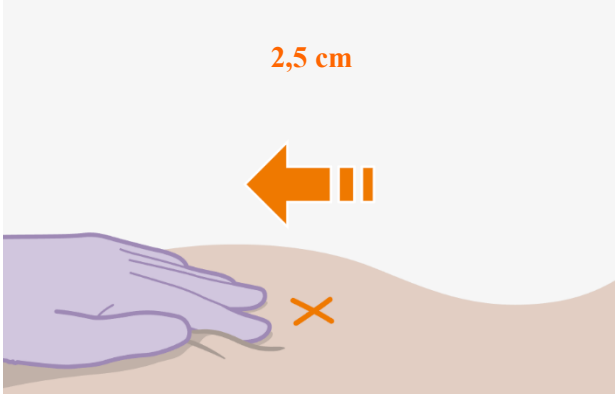
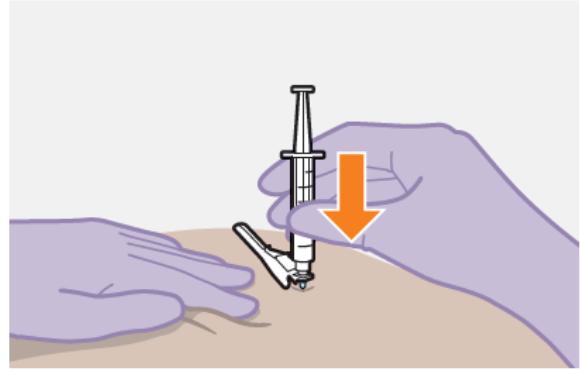
11. Tryck in kolven

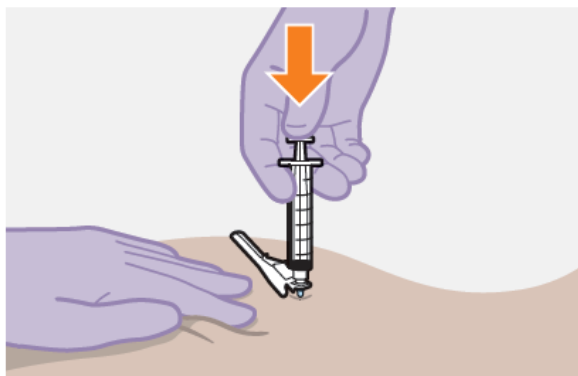


- Tryck in kolven hela vägen för att pressa in luft i injektionsflaskan.

12. Dra långsamt upp dosen

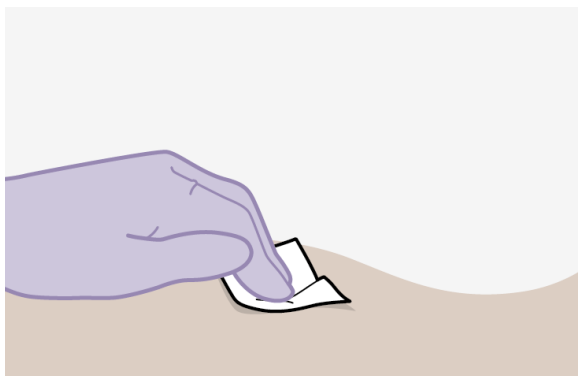
	Vänd sprutan och injektionsflaskan upp och ned och dra långsamt upp så mycket vätska i sprutan som möjligt. Vätskevolymen kan vara större än dosvolymen. Anm.: Håll sprutan upprätt för att undvika läckage.
13. Skruva av sprutan	
	- Håll sprutans kolv stadigt på plats, som visas på bilden, för att förhindra läckage. Det är normalt att känna visst baktryck. - Skruva av sprutan från flaskadaptorn medan du håller flaskadaptorn, som på bilden. Anm.: Kontrollera att kabotegravirsuspensionen är homogen och vit till ljusrosa.
14. Sätt fast nålen	
	- Öppna förpackningen med nålen så att nålens bas exponeras. - Håll sprutan upprätt medan du skruvar fast sprutan stadigt på nålen. - Ta bort förpackningen från nålen.
Injektion	
15. Förbered injektionsstället	
 Ventroglutealt Dorsoglutealt	Injektionerna måste ges i glutealmuskeln. Välj något av följande områden för injektionen: - Ventroglutealt (rekommenderas) - Dorsoglutealt (övre, yttre kvadranten) Anm.: Endast för gluteal intramuskulär användning. Ge inte injektionen intravenöst.
16. Ta av locket	

	• Vik bort stickskyddet från nålen. • Dra av nålskyddet.
17. Avlägsna överflödig vätska	• Håll sprutan med nålen pekande uppåt. Tryck in kolven till 3 ml-dosen för att avlägsna överflödig vätska och eventuella luftbubblor. Anm.: Tvätta injektionsstället med en sprittork. Låt huden lufttorka innan du fortsätter.
	
18. Sträck huden	Använd z-tekniken för att minimera läckage av läkemedel från injektionsstället. • Förskjut huden över injektionsstället med cirka 2,5 cm. • Håll kvar huden i denna position under injektionen.
	
19. Stick in nålen	• Stick in hela nålen eller tillräckligt långt för att nå in i muskeln.
	
20. Injicera dosen	



- Håll kvar huden i förskjuten position – tryck långsamt in kolven hela vägen.
- Kontrollera att sprutan är tom.
- Dra ut nålen och släpp omedelbart greppet om huden.

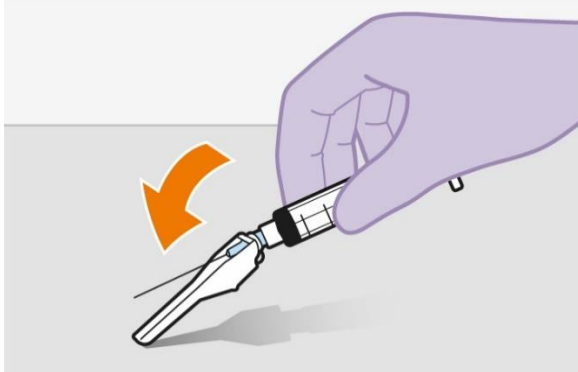
21. Bedöm injektionsstället



- Tryck mot injektionsstället med en kompress.
- Sätt på ett litet förband om det blöder.

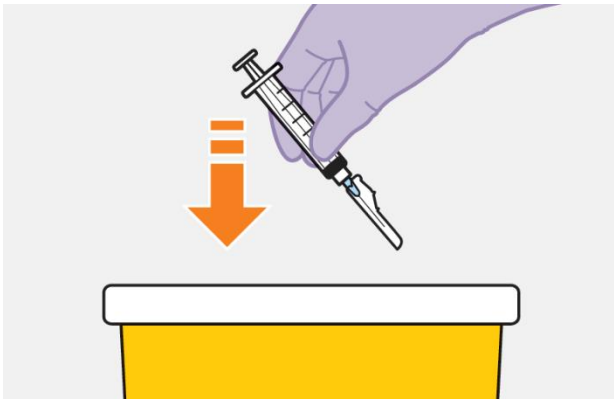
Massera *inte* området.

22. Stickskydda nålen



- Fäll ner stickskyddet över nålen.
- Tryck varsamt mot en hård yta så att stickskyddet låses på plats.
- Det hörs ett klick när stickskyddet låses fast.



Efter injektionen	
23. Kassera säkert	
	Kassera använda nålar, sprutor, injektionsflaskor och flaskadaptar enligt lokala föreskrifter.
Upprepa stegen med det andra läkemedlet	
	Om du ännu inte har injicerat båda läkemedlen, följ stegen för att förbereda och injicera rilpivirin, som har en egen bruksanvisning.
Frågor och svar	
1. Hur länge kan läkemedlet lämnas i sprutan? När suspensionen har dragits upp i sprutan ska suspensionen, ur mikrobiologisk synvinkel, användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 2 timmar vid 25 °C. 2. Varför ska jag injicera luft i injektionsflaskan? Det går lättare att dra upp dosen i sprutan om 1 ml luft injiceras i injektionsflaskan. Utan luften kan lite vätska rinna tillbaka in i injektionsflaskan så att sprutan innehåller mindre än den dos som ska ges. 3. Spelar det någon roll i vilken ordningsföljd jag ger läkemedlen? Nej, ordningsföljden har ingen betydelse. 4. Om förpackningen har förvarats i kylskåp, går det att värma injektionsflaskan till rumstemperatur på ett snabbare sätt utan att det påverkar säkerheten? Det bästa är att låta injektionsflaskan anta rumstemperatur på ett naturligt sätt. Du kan dock påskynda uppvärmningen genom att hålla injektionsflaskan i handen. Använd inte någon annan uppvärmningsmetod. 5. Varför rekommenderas ventrogluteal administrering? Ventrogluteal injektion, i m. gluteus medius, rekommenderas därför att det inte finns några större nerver eller blodkärl i närheten. Dorsogluteal injektion, i m. gluteus maximus, kan användas om den som ger injektionen föredrar det. Injektionen ska inte ges på något annat ställe.	

Bipacksedel: Information till patienten

Vocabria 30 mg filmdragerade tabletter kabotegravir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vocabria-tabletter är och vad de används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vocabria-tabletter
3. Hur du tar Vocabria-tabletter
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vocabria-tabletter ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vocabria-tabletter är och vad de används för

Vocabria-tabletter innehåller den aktiva substansen kabotegravir. Kabotegravir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *integrashämmare (INI)*.

Vocabria-tabletter används till att behandla infektion med hiv (humant immunbristvirus) hos vuxna och ungdomar som är minst 12 år och väger minst 35 kg vars hiv-1-infektion är under kontroll och som även får ett annat antiretroviralt läkemedel, som kallas rilpivirin.

Vocabria-tabletter botar inte hiv-infektionen men de håller mängden virus i kroppen på en låg nivå. Detta bidrar till att bibehålla antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

Läkaren kommer att säga åt dig att ta Vocabria-tabletter innan du ges en första injektion av Vocabria.

Om du behandlas med Vocabria-injektioner men inte kan få din injektion, kan läkaren också rekommendera att du istället tar Vocabria-tabletter tills du kan få injektionen igen.

Vocabria-tabletter ges alltid i kombination med ett annat läkemedel, *rilpivirintabletter*, för att behandla hiv. Vocabria- och rilpivirintabletterna ersätter de antiretrovirala läkemedel du har tagit hittills. Läs bipacksedeln till rilpivirin för information om det läkemedlet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Vocabria-tabletter

Ta inte Vocabria-tabletter:

- om du någonsin har utvecklat ett allvarligt hudutslag, fjällande hud, blåsbildning och/eller sår i munnen.
- om du är **allergisk** (*överkänslig*) mot kabotegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av följande läkemedel eftersom de kan påverka hur Vocabria verkar:
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (läkemedel för behandling av epilepsi och förebyggande av anfall).
 - **rifampicin** eller **rifapentin** (läkemedel för behandling av vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos).

➔ Om du tror att detta gäller dig ska du **tala om det för läkaren**.

Varningar och försiktighet

Svår hudreaktion

De allvarliga hudreaktionerna Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med Vocabria. Sluta att använda Vocabria och sök omedelbart vård om du märker något av symtomen på dessa allvarliga hudreaktioner.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel ("Eventuella biverkningar").

Allergisk reaktion

Vocabria innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Vocabria.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Leverbesvär inklusive hepatit B och/eller C

Tala om för läkaren om du har eller har haft leverbesvär, inklusive hepatit B och/eller C. Innan beslut om behandling med Vocabria fattas kan läkaren behöva bedöma hur svår din leversjukdom är.

Var uppmärksam på viktiga symtom

En del personer som tar läkemedel mot hiv-infektion utvecklar andra besvär, som kan vara allvarliga. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Vocabria. Dessa är:

- symtom på infektioner
- symtom på leverskada.

➔ **Läs informationen** i avsnitt 4 i denna bipacksedel ("Eventuella biverkningar").

Om du får symtom på infektion eller leverskada:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare**. Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn yngre än 12 år eller ungdomar som väger mindre än 35 kg eftersom det inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Vocabria-tabletter

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel.

Vocabria får inte tas med vissa andra läkemedel (se ”Ta inte Vocabria-tabletter” ovan i avsnitt 2).

Vissa läkemedel kan påverka hur Vocabria verkar, eller öka risken för **biverkningar**. Vocabria kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

Tala om för läkaren om du tar något av läkemedlen i listan nedan:

- **Läkemedel som kallas antacida mot matsmältningsbesvär och halsbränna.** Antacida kan göra så att kroppen inte tar upp läkemedlet i Vocabria-tabletter.
Ta inte sådana läkemedel inom 2 timmar innan du ska ta Vocabria, eller inom de närmaste 4 timmarna efter att du tagit Vocabria.
 - **rifabutin** (för behandling av vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos).
- ➔ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar något av dessa läkemedel. Läkaren kanske bestämmer att du behöver gå på fler kontroller.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

➔ **Tala med läkaren** innan du tar Vocabria.

Graviditet

- **Vocabria rekommenderas inte under graviditet.** Vid behov kommer läkaren att överväga fördelarna för dig och riskerna för ditt barn om du skulle ta Vocabria under graviditeten. Om du planerar att skaffa barn, **tala först med din läkare.**
- Om du har blivit gravid, sluta inte att ta Vocabria utan att tala med din läkare.

Amning

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Det är inte känt om innehållsämnen i Vocabria-tabletter kan passera över i bröstmjolk.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.**

Körförmåga och användning av maskiner

Vocabria kan göra dig yr och ha andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

- ☐ **Kör inte fordon och använd inte maskiner** om du inte är säker på att läkemedlet inte har någon sådan påverkan på dig.

Viktig information om några innehållsämnen i Vocabria

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Vocabria-tabletter

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vocabria-tabletter måste alltid tas tillsammans med ett annat hiv-läkemedel (rilpivirintabletter). Du ska vara noga med att även följa anvisningarna om rilpivirin. Bipacksedeln finns i kartongen med rilpivirin.

Dosschema för Vocabria-tabletter före månatliga injektioner

Vilket läkemedel	När		
	Under månad 1 (minst 28 dagar)	Månad två efter en månad med tabletter.	Från månad 3
Vocabria	30 mg-tablett en gång dagligen	injektion à 600 mg	injektion à 400 mg månatligen
Rilpivirin	25 mg-tablett en gång dagligen	injektion à 900 mg	injektion à 600 mg månatligen

Dosschema för Vocabria-tabletter före injektioner varannan månad

Vilket läkemedel	När		
	Månad 1 (minst 28 dagar)	Månad 2 och månad 3 efter en månad med tabletter	Från månad 5
Vocabria	30 mg-tablett en gång dagligen	injektion à 600 mg	injektion à 600 mg varannan månad
Rilpivirin	25 mg-tablett en gång dagligen	injektion à 900 mg	injektion à 900 mg varannan månad

När du först börjar behandlingen med Vocabria kan du och läkaren besluta att antingen börja behandlingen med Vocabria-tabletter eller börja behandlingen direkt med en Vocabria-injektion: Om ni beslutar att börja behandlingen med tabletter kommer din läkare att säga åt dig:

- att ta en 30 mg Vocabria-tablett och en 25 mg rilpivirin-tablett en gång dagligen i **en månad**.
- att därefter komma för att få **injektioner varje eller varannan månad**.

Denna första månad med Vocabria- och rilpivirin-tabletter kallas den orala **inledande perioden**. Den ger läkaren möjlighet att bedöma om det är lämpligt att gå vidare till behandling med injektioner.

Hur du tar tabletterna

Vocabria-tabletter ska sväljas ned med lite vatten.

Vocabria kan tas med eller utan mat. När Vocabria tas samtidigt med rilpivirin ska båda tabletterna tas med en måltid.

Om du inte kan få din Vocabria-injektion

Om du inte kan få din Vocabria-injektion, kan läkaren också rekommendera att du istället tar Vocabria-tabletter eller annan hivbehandling tills du kan få injektionen igen.

Antacida

Antacida, som används mot **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**, kan göra att Vocabria-tabletter inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

Ta inte antacida inom 2 timmar innan du ska ta en Vocabria-tablett eller inom de närmaste 4 timmarna efter att du tagit den. Tala med din läkare för att få mer information om intag av syraneutraliserande läkemedel (antacida) och Vocabria-tabletter.

Om du har tagit för stor mängd av Vocabria

Om du tar för många Vocabria-tabletter ska du **kontakta läkare eller apotekspersonal för att få råd**. Visa dem burken med Vocabria-tabletter om det är möjligt.

Om du har glömt att ta Vocabria

Om märker att du har missat en dos inom 12 timmar från den tidpunkt då du brukar ta Vocabria, ska du ta tabletten så snart som möjligt. Om du märker det senare än efter 12 timmar, ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos som vanligt.

➔ **Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd dos.

Om du kräks mindre än 4 timmar efter att du har tagit Vocabria, ska du ta en ny tablett. Om du kräks mer än 4 timmar efter att du har tagit Vocabria, behöver du inte ta någon ny tablett förrän du ska ta nästa tablett enligt det vanliga schemat.

Sluta inte ta Vocabria utan att prata med din läkare

Ta Vocabria så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att använda Vocabria och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom:

- röda, flata, måltavleliknande eller runda fläckar på bålén, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan könsorganen och ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys). Dessa allvarliga hudreaktioner är mycket sällsynta (kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000 personer**).

Allergiska reaktioner

Vocabria innehåller kabotegravir, som är en integrashämmare. Integrashämmare, inklusive kabotegravir, kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Dessa överkänslighetsreaktioner är mindre vanliga (kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer**).

Om du får något av följande symtom:

- hudreaktion (*hudutslag, nässelutslag*)
- hög temperatur (*feber*)
- orkeslöshet
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- muskel- eller ledvärk.

➔ **Sök omedelbart läkare.** Läkaren kan besluta att ta prover för att kontrollera levern, njurarna eller blodet och eventuellt att du ska sluta ta Vocabria.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 personer**:

- huvudvärk
- förhöjd kroppstemperatur (*feber*).

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 personer**:

- depression

- ångest
- onormala drömmar
- sömnsvärigheter (*insomni*)
- yrsel
- illamående
- kräkningar
- magsmärtor (*buksmärta*)
- gaser i magen (*flatulens*)
- diarré
- hudutslag
- muskelvärk (*myalgi*)
- orkeslöshet
- kraftlöshet (*asteni*)
- allmän sjukdomskänsla
- viktuppgång.

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer:

- självmordsförsök och självmordstankar (särskilt hos patienter som tidigare haft depression eller besvär med psykisk ohälsa)
- allergisk reaktion (*överkänslighet*)
- nässelutslag (*urtikaria*)
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- dåsighet (*somnolens*)
- leverskada (tecken kan vara gulfärgning av huden och ögonvitorna, minskad aptit, klåda, ömmande mage, ljus avföring eller ovanligt mörk urin)
- förändringar i levervärden (ökning av *transaminaser* eller ökning av *bilirubin*).

Andra biverkningar som kan påvisas i blodprov

- förhöjt lipas (ett ämne som produceras i bukspottkörteln).

Andra eventuella biverkningar

Personer som tar Vocabria och rilpivirin mot hiv kan få andra biverkningar.

Inflammation i bukspottkörteln

Om du får kraftig smärta i buken (magen) kan det bero på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

➔ **Tala om det för din läkare**, särskilt om smärtan sprider sig och blir värre.

Symtom på infektion och inflammation

Personer med avancerad hiv-infektion (AIDS) har ett svagt immunsystem och risken är större att de får allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). När de börjar med behandlingen blir immunsystemet starkare och kroppen börjar bekämpa infektioner.

Symtom på infektion eller inflammation kan utvecklas, orsakade antingen av att:

- gamla, dolda infektioner blossar upp igen när kroppen bekämpar dem
- immunsystemet angriper frisk vävnad (*autoimmuna sjukdomar*).

Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du har börjat din behandling mot hiv-infektionen.

Symtomen kan vara:

- **muskelsvaghet** och/eller **muskelsmärtor**

- **ledvärk** eller **ledsvullnad**
- **svaghet** som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen
- **hjärtklappning** (*palpitationer*) eller **darrningar** (*tremor*)
- **hyperaktivitet** (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser).

Om du får symtom på en infektion eller inflammation eller om du märker några av symtomen som nämns ovan:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare.** Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vocabria-tabletter ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är kabotegravir. En tablett innehåller 30 mg kabotegravir.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos (E464)
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vocabria filmdragerade tabletter är vita, ovala filmdragerade tabletter märkta med ”SV CTV” på ena sidan.

De filmdragerade tabletterna finns i burkar med förslutna med barnskyddande lock.

Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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
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

Polska

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

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