ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

400 mg

Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension

600 mg

Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

400 mg

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Cabotegravir in 2 ml.

600 mg

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir in 3 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension. Weiße bis hellrosafarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit der Rilpivirin-Injektion für die Behandlung von HIV-1 angewendet. Aus diesem Grund sollte die Fachinformation für Rilpivirin für die empfohlene Dosierung hinzugezogen werden.

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

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

Dosierung

Erwachsene

Orale Einleitungsphase ("oral lead-in")

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

Monatliche Dosierung

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

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

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

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

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung während der oralen Einleitungsphase ("oral lead-in") und monatliches intramuskuläres Dosierungsschema bei Erwachsenen

	ORALE EINLEITUNGSPHASE ("ORAL LEAD-IN")	INITHERUNGSPHASE (monatlich)	ERHALTUNGSPHASE (monatlich)
Arzneimittel	Während des 1. Monats (mindestens 28 Tage)	In Monat 2	Ab Monat 3
Vocabria	30 mg einmal täglich	600 mg	400 mg jeden Monat
Rilpivirin	25 mg einmal täglich	900 mg	600 mg jeden Monat

Dosierung alle 2 Monate

Initiierungsphase – Monatliche Injektionen (600 mg)

Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase ("oral lead-in") ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion bei Erwachsenen eine intramuskuläre Injektion von 600 mg (Monat 2).

Einen Monat später (Monat 3) wird eine weitere intramuskuläre Vocabria-600 mg-Injektion angewendet. Patienten können die zweite Initiierungsinjektion von 600 mg bis zu 7 Tage vor oder nach dem geplanten Zieldatum für die zweite Initiierungsinjektion erhalten.

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

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

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase (Monat 5) für Erwachsene 600 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen während der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum für die zweimonatliche 600 mg Injektion erhalten.

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung während der oralen Einleitungsphase ("oral lead-in") und zweimonatliches intramuskuläres Dosierungsschema bei Erwachsenen

Arzneimittel	ORALE EINLEITUNGSPHASE (,,ORAL LEAD-IN") Während des 1. Monats (mindestens 28 Tage)	INITHERUNGSPHASE (im Abstand von 1 Monat) In Monat 2 und Monat 3	ERHALTUNGSPHASE (im Abstand von 2 Monaten) Ab Monat 5
Vocabria	30 mg einmal täglich	600 mg	600 mg
Rilpivirin	25 mg einmal täglich	900 mg	900 mg

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

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

Versäumte Injektionen

Patienten, die einen geplanten Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Fortführung der Therapie weiterhin angemessen ist. Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion siehe Tabelle 3.

Geplante Überbrückung ("oral bridging") eines Injektionsbesuchs (monatliche Dosierung) Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um bis zu 2 aufeinanderfolgende monatliche Injektionen zu überbrücken. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte einen Monat (+/-7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Vocabria und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung erfolgen, so wie in Tabelle 3 empfohlen.

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungs-Therapie ("oral bridging") für Patienten mit monatlichem Injektionsschema

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

Geplante Überbrückung ("oral bridging") eines Injektionstermins (zweimonatliche Dosierung) Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Vocabria-Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionsbesuch zu überbrücken. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte etwa 2 Monate (+/-7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung erfolgen, so wie in Tabelle 4 empfohlen.

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungs-Therapie ("oral bridging") für Patienten mit zweimonatlichem Injektionensschema

Versäumte	Zeit seit der letzten	Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)
Injektionen	Injektion	
Injektion 2	≤2 Monate	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase
(Monat 3)		so schnell wie möglich wieder auf und fahren Sie
		anschließend mit dem zweimonatlichen
		Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
	> 2 Monate	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase,
		gefolgt von einer zweiten 600 mg Injektion einen Monat
		später. Fahren Sie anschließend mit dem
		zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase
		fort.
Ab Injektion 3	≤3 Monate	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase
(ab Monat 5)		so schnell wie möglich wieder auf und fahren Sie
		anschließend mit dem zweimonatlichen
		Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
	> 3 Monate	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase,
		gefolgt von einer zweiten 600 mg Injektion einen Monat
		später. Fahren Sie anschließend mit dem
		zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase
		fort.

Ältere Menschen

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vocabria bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

Die Vocabria-Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Eine Anleitung für die Anwendung ist unter "Hinweise zur Handhabung" in der Packungsbeilage zu finden.

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko einer Resistenz nach Behandlungsabbruch

Um das Risiko der Entwicklung einer Virusresistenz zu minimieren, ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der

letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen.

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

Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion

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

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

Bevor mit dem Regime begonnen wird, sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Riskio für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder BMI \geq 30 kg/m². Bei Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem BMI \geq 30 kg/m² oder HIV-1 Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden im Zusammenhang mit anderen Integrase-Inhibitoren Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Obwohl bisher keine solchen Reaktionen im Zusammenhang mit Vocabria beobachtet wurden, sollten Ärzte wachsam bleiben und die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln umgehend abbrechen, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Eine orale Einleitungsphase ("oral lead-in") wird empfohlen, um Patienten, bei denen ein Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion besteht, zu identifizieren (siehe Abschnitt 4.2 und Absatz "Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion").

<u>Lebertoxizität</u>

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.8) Vocabria erhielten, berichtet. Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden (siehe Abschnitt "Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion").

HBV-/HCV-Koinfektion

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Übertragung von HIV

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

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

Opportunistische Infektionen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

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

Cabotegravir ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), es wird allerdings bei der gleichzeitigen Anwendung mit entweder P-gp- oder BCRP-

Inhibitoren aufgrund der hohen Permeabilität von Cabotegravir keine Resorptionsveränderung erwartet.

Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

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

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

Die Vocabria- und Rilpivirin-Injektionen sind zur Anwendung als vollständige Therapie zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 vorgesehen und sollten nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV angewendet werden. Die folgenden Informationen in Bezug auf die Arzneimittelinteraktionen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind für den Fall vorgesehen, wenn die Vocabria- und Rilpivirin-Injektionen abgebrochen werden und eine alternative antivirale Therapie begonnen werden muss (siehe Abschnitt 4.4). Auf der Grundlage des *in-vitro-* und klinischen Arzneimittelinteraktionsprofils wird nicht erwartet, dass Cabotegravir die Konzentrationen anderer antiretroviraler Arzneimittel, einschließlich Protease-Inhibitoren, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren, Entry-Inhibitoren oder Ibalizumab, verändert.

Es wurden keine Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Cabotegravir-Injektion durchgeführt. Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 5 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei " \uparrow " einen Anstieg bedeutet, " \downarrow " eine Abnahme, " \leftrightarrow " keine Veränderung, "AUC" Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, " C_{max} " maximale beobachtete Konzentration und " $C\tau$ " die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Tabelle 5: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten HIV-1 Antivirale Arznei	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Nicht-nukleosidischer Reverse- Transkriptase- Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir \leftrightarrow AUC \uparrow 1 % C _{max} \uparrow 4 % C $\tau \leftrightarrow$ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria zu Beginn der Injektionen nach der Anwendung von Etravirin ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse- Transkriptase- Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir \leftrightarrow AUC \uparrow 12 % $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C\tau \uparrow 14 \%$ Rilpivirin \leftrightarrow AUC \downarrow 1 % $C_{max} \downarrow 4 \%$ $C\tau \downarrow 8 \%$	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der Vocabria- Injektion bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin ist nicht notwendig.
Antiepileptika Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel nach	Wechselwirkung	Empfehlungen zur Komedikation
Anwendungsgebieten	Änderung des	
	geometrischen	
	Mittelwertes (%)	
Antimykobakterielle Arz	zneimittel	
Rifampicin	Cabotegravir ↓	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration
	AUC ↓ 59 %	von Cabotegravir signifikant, was
	$C_{\text{max}} \downarrow 6 \%$	wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen
		Wirkung führt. Es wurden keine
		Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige
		Anwendung von Vocabria und Rifampicin
		festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von
		Vocabria mit Rifampicin ist kontraindiziert
		(siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von
		Cabotegravir signifikant verringern. Die
		gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert
		(siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von
	AUC ↓ 21 %	Cabotegravir verringern. Die gleichzeitige
	C _{max} ↓ 17 %	Anwendung sollte vermieden werden.
	Cτ ↓ 8 %	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE)	EE ↔	Cabotegravir veränderte die
und Levonorgestrel	AUC ↑ 2 %	Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol
(LNG)	C _{max} ↓ 8 %	und Levonorgestrel auf klinisch relevanter
	$C\tau \leftrightarrow 0 \%$	Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung
		der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger
	LNG↔	Anwendung von Vocabria ist nicht notwendig.
	AUC ↑ 12 %	
	$C_{\text{max}} \uparrow 5 \%$	
	Cτ ↑ 7 %	

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

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

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Säuglinge unter keinen Umständen stillen, um die Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Studien mit monatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bis zu 84 %), Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber⁴ (10 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ATLAS-2M Studie mit zweimonatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (76 %), Kopfschmerzen (7 %) und Fieber⁴ (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die für Cabotegravir oder Rilpivirin ermittelt wurden, sind in Tabelle 6 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100), sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 6: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen¹

MedDRA-	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen für das Schema
Systemorganklasse (SOC)		Vocabria + Rilpivirin
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression
		Angst
		Abnorme Träume
		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Nervensystems	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz
		Vasovagale Reaktionen (auf Injektionen)
Erkrankungen des	Häufig	Übelkeit
Gastrointestinaltrakts		Erbrechen
		Abdominalschmerz ²
		Flatulenz
		Diarrhö
Leber- und	Gelegentlich	Lebertoxizität
Gallenerkrankungen		
Erkrankungen der Haut und	Häufig	Hautausschlag ³
des Unterhautgewebes		

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

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

- ² Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch.
- Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.
- ⁴ Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

Gewichtszunahme

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

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

Änderungen der Laborwerte

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

Cabotegravir zeigte eine antivirale Aktivität gegen Laborstämme vom Wildtyp-HIV-1 mit einer für die

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

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen Arzneimitteln

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

In-vitro-Resistenz

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

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

In-vivo-Resistenz

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Virologisch supprimierte Patienten (seit mindestens 6 Monaten auf stabiler ART)
In der ATLAS-Studie wurden 616 mit HIV-1 infizierte Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses für mindestens 6 Monate virologisch supprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), randomisiert (1:1) und erhielten entweder Vocabria plus Rilpivirin oder verblieben auf ihrem CAR. Die Patienten, die zu Vocabria plus Rilpivirin randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Vocabria-Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für

mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit der Vocabria-Injektion (Monat 1: 600 mg-Injektion, ab Monat 2: 400 mg-Injektion) plus der Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg-Injektion, ab Monat 2: 600 mg-Injektion) monatlich für weitere 44 Wochen. In der ATLAS-Studie erhielten 50 %, 17 % bzw. 33 % der Teilnehmer jeweils eine NNRTI-, PI- oder INI-basierte Therapie zu Baseline (Verteilung war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar).

Gepoolte Daten

Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten in der gepoolten Analyse des Arms Vocabria plus Rilpivirin bei 38 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine Anzahl von CD4+-Zellen von weniger als 350 Zellen pro mm³. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

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

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

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse zu Woche 48, einschließlich dem Ansprechen nach relevanten Baseline-Faktoren, der Studien FLAIR und ATLAS sind in den Tabellen 7 und 8 aufgeführt.

Tabelle 7: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien FLAIR und ATLAS zu Woche 48 (Snapshot-Analyse)

	FLA	IR	ATL	AS	Gepoolte	Daten
	Vocabria + RPV	CAR N = 283	Vocabria + RPV	CAR N = 308	Vocabria + RPV	CAR N = 591
	N = 283		N = 308		N = 591	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml [†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*	-0,4 (-2,	8; 2,1)	0,7 (-1,2	2; 2,5)	0,2 (-1,4	1; 1,7)
HIV-1-RNA	265 (93,6)	264	285 (92,5)	294	550 (93,1)	558
< 50 Kopien/ml (%)		(93,3)		(95,5)		(94,4)
Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*	0,4 (-3,7; 4,	5)	-3,0 (-6,	7; 0,7)	-1,4 (-4,	1; 1,4)
Keine virologischen Daten im Zeitfenster der Woche 48 Visite (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Gründe</u>						
Studien- /Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Studien- /Behandlungsabbruch aus anderen Gründen (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Fehlende Daten im Zeitfenster, aber Teilnahme an der	0	0	0	0	0	0

	FLA	IR	ATL	AS	Gepoolte	Daten
	Vocabria + RPV N = 283	CAR N = 283	Vocabria + RPV N = 308	CAR N = 308	Vocabria + RPV N = 591	CAR N = 591
Studie (%)						

^{*} Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

Tabelle 8: Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA ≥50 Kopien/ml zu Woche 48 nach relevanten Baseline-Faktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten aus den Studien FLAIR und ATLAS		
		Vocabria + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)	
Baseline CD4 ⁺	< 350	0/42	2/54 (3,7)	
(Zellen/mm ³)	\geq 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117	
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)	
Geschlecht	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)	
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)	
Ethnische	Weiß	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)	
Zugehörigkeit	Schwarz/afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)	
	Asiatisch/andere	0/52	0/48	
BMI	$< 30 \text{ kg/m}^2$	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)	
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)	
Alter (Jahre)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)	
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)	
ART zu Baseline	PI	1/51 (2,0)	0/54	
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)	
	NNRTIs	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)	

BMI = Body-Mass-Index

PI = Protease-Inhibitor

INI = Integrase-Inhibitor

NNRTI = Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

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

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

Dosierung alle 2 Monate

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit der alle 2 Monate angewendeten Vocabria-Injektion wurde in einer

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

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

randomisierten, multizentrischen, parallelen, offenen, Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIIb, ATLAS-2M (207966), beurteilt. Die Primäranalyse fand statt, nachdem alle Teilnehmer den Besuch zu Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

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

Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 42 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht weiß, 4 % waren ≥ 65 Jahre alt und 6 % hatten eine CD4⁺-Zellzahl von weniger als 350 Zellen pro mm³. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Der primäre Endpunkt in der ATLAS-2M Studie war der Anteil an Patienten mit einer HIV-1-RNA ≥ 50 c/ml im Plasma zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

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

Tabelle 9: Virologisches Ansprechen einer randomisierten Behandlung in der Studie ATLAS-2M zu Woche 48 (Snapshot-Analyse)

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

^{*} Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

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

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

Tabelle 10: Anteil der Patienten mit einer HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 nach relevanten Baseline-Faktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Baseline-Faktoren		Anzahl Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 c/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)		
		Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	Monatliche Dosierung (Q4W)	
Baseline CD4 ⁺ - Zellen (Zellen/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)	
	350 bis < 500	1/96 (1,0)	0/89	
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)	
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)	
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143	
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)	
Zagenorigaen	Nicht-weiß	4/152 (2,6)	0/130	
	Schwarz/afroamerikanisch	4/101 (4,0)	0/90	
	Nicht- schwarz/afroamerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)	
BMI	$< 30 \text{ kg/m}^2$	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)	
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)	
Alter (Jahre)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)	
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)	
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)	
Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)	
	1–24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68	
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128	

BMI = Body-Mass-Index

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

Post-hoc-Analyse

Multivariable Analysen der gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS, FLAIR und ATLAS-2M), einschließlich Daten von 1039 HIV-infizierten Erwachsenen ohne vorherige Exposition gegenüber Vocabria plus Rilpivirin, untersuchten den Einfluss von Virus- und Patientencharakteristika zu Baseline, des Dosierungsschemas und der Wirkstoffkonzentration im Plasma auf das bestätigte virologische Versagen (CVF) mittels Regressionsmodellierung mit einem variablen Selektionsverfahren. Zu Woche 48 hatten 13/1039 (1,25 %) der Studienteilnehmer CVF, während sie

Cabotegravir und Rilpivirin erhielten.

Vier Kovariablen waren signifikant mit einem erhöhten CVF-Risiko assoziiert (p < 0,05 für jede adjustierte Odds Ratio): Rilpivirin-Resistenzmutationen vor Behandlungsbeginn identifiziert durch genotypischen Proviral-DNA-Assay, HIV-1 Subtyp A6/A1 (assoziiert mit Integrase-L74I-Polymorphismus), Rilpivirin-Talkonzentration 4 Wochen nach der ersten Injektionsdosis, BMI von mindestens 30 kg/m² (assoziiert mit Cabotegravir-Pharmakokinetik). Andere Variablen wie die Dosierung Q4W oder Q8W, das weibliche Geschlecht oder andere virale Subtypen (nicht A6/A1) wiesen keine signifikante Assoziation mit dem CVF auf. Kein Baseline-Faktor war, wenn er einzeln vorlag, prädiktiv für ein virologisches Versagen. Allerdings war eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten CVF-Risiko verbunden: Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI \geq 30 kg/m² (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Virologisches Ansprechen zu Woche 48 nach Vorhandensein relevanter Baseline-Faktoren (Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen, Subtyp $A6/A1^1$ und $BMI \ge 30 \text{ kg/m}^2$)

Baseline-Faktoren (Anzahl)	Virologisches Ansprechen (%) ²	Bestätigtes virologisches
		Versagen, CVF (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	$1/272 (0,37)^4$
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
GESAMT	980/1039 (94,3)	13/1039 (1,25)
(95 % Konfidenzintervall)	(92,74%; 95,65%)	(0,67%; 2,13%)

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für die Vocabria-Injektion eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung einer HIV-1-Infektion gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Cabotegravir ist bei gesunden und bei HIV-infizierten Studienteilnehmern ähnlich. Die PK-Variabilität von Cabotegravir ist mäßig bis hoch. Bei HIV-infizierten Studienteilnehmern der Phase-III-Studien reichte die interindividuelle Variabilität (CVb%) (zwischen Studienteilnehmern) für C_{tau} von 39 % bis 48 %. Bei der Anwendung einer Einzeldosis einer langwirksamen Cabotegravir-Injektion wurde eine höhere interindividuelle Variabilität im Bereich von 41 % bis 89 % beobachtet.

Tabelle 12: Pharmakokinetische Parameter nach der oralen Einnahme von Cabotegravir einmal täglich sowie nach der Initiierungsphase und den monatlichen und zweimonatlichen intramuskulären Folgeinjektionen

		Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) ^a		
Dosierphase	Dosierungsschema	AUC _(0-tau) ^b (μg•h/ml)	$ m C_{max} \ (\mu g/ml)$	C _{tau} (μg/ml)
Orale	30 mg	145	8,0	4,6
Einleitungsphase ("oral lead-in") ^c	einmal täglich	(93,5; 224)	(5,3; 11,9)	(2,8; 7,5)

² Basierend auf dem FDA Snapshot-Algorithmus von RNA < 50 Kopien/ml.

Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA > 200 Kopien/ml.

Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 1 %; negativer prädiktiver Wert (NPV) 98 %; Sensitivität 8 %; Spezifität 74 %</p>

⁵ PPV 26 %; NPV 99,6 %; Sensitivität 69 %; Spezifität 97,5 %

Initiierungsphase ^d	600 mg i.m.	1.591	8,0	1,5
	Anfangsdosis	(714; 3.245)	(5,3; 11,9)	(0,65; 2,9)
Monatliche	400 mg i.m.	2415	4,2	2,8
Injektion ^e	monatlich	(1.494; 3.645)	(2,5; 6,5)	(1,7; 4,6)
Injektion alle	600 mg i.m.	3764	4,0	1,6
2 Monate ^e	alle 2 Monate	(2.431; 5.857)	(2,3;6,8)	(0,8;3,0)

- Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen Post-hoc-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für Patienten im monatlichen Schema der FLAIR- und ATLAS-Studien und im zweimonatlichen Schema in der ATLAS-2M-Studie.
- b "tau" ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die Einnahme, 1 Monat für i.m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.
- ^c Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitung stellen den Steady State dar.
- Die anfänglichen AUC_(0-tau)- und C_{max}-Injektionswerte spiegeln primär die Werte nach der oralen Dosierung wieder, da die Anfangsinjektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Der C_{tau}-Wert in Woche 4 spiegelt hingegen die Injektionsphase wieder.
- ^e Die monatlichen und zweimonatlichen pharmakokinetischen Injektionsparameterwerte stellen die Daten in Woche 48 dar.

Resorption

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

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

Verteilung

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

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

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

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

Biotransformation

Cabotegravir wird primär durch UGT1A1 mit einer geringen UGT1A9-Komponente metabolisiert.

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

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

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

Elimination

Die durchschnittliche erkennbare terminale Halbwertszeit von Cabotegravir ist begrenzt durch die Resorptionsrate und beträgt schätzungsweise 5,6 bis 11,5 Wochen nach einer i.m. Einzeldosisinjektion. Die signifikant höhere erkennbare Halbwertszeit im Vergleich zur oralen Einnahme spiegelt die Elimination von der Injektionsstelle in den systemischen Kreislauf wider. Die erkennbare CL/F betrug 0,151 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Polymorphismen

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

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Body-Mass-Index (BMI)

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

Ältere Menschen

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

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

Studien zur Reproduktionstoxizität

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

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

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421) Polysorbat 20 (E432) Macrogol (E1521) Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

<u>Ungeöffnete Durchstechflasche</u> 2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit der Suspension in einer Spritze

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

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

Suspension in einer Spritze

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

400 mg (2 ml-Durchstechflasche)

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

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

600 mg (3 ml-Durchstechflasche)

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. **ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vocabria 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Cabotegravir-Natrium entsprechend 30 mg Cabotegravir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 155 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- die orale Einleitungsphase ("oral lead-in"), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.
- die orale Therapie für Erwachsene, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen ("oral bridging").

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Dosierung

Erwachsene

Orale Einleitungsphase ("oral lead in")

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

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für erwachsene Patienten

	ORALE EINLEITUNGSPHASE ("ORAL LEAD-IN")
Arzneimittel	Während des 1. Monats
Vocabria	30 mg einmal täglich
Rilpivirin	25 mg einmal täglich

Orale Dosierung für die Überbrückung von Cabotegravir-Injektionen ("oral bridging")

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg Vocabria-Tablette und eine 25 mg Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um bis zu 2 aufeinanderfolgende monatliche Injektionsbesuche oder einen Injektionsbesuch alle 2 Monate zu ersetzen. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

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

Versäumte Dosen

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

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

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei

Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vocabria bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bevor mit dem Regime begonnen wird, sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Riskio für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m². Bei Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem BMI ≥ 30 kg/m² oder HIV-1 Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden im Zusammenhang mit anderen Integrase-Inhibitoren Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Obwohl bisher keine solchen Reaktionen im Zusammenhang mit Vocabria beobachtet wurden, sollten Ärzte wachsam bleiben und die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln

umgehend abbrechen, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Eine orale Einleitungsphase ("oral lead-in") wird empfohlen, um Patienten, bei denen ein Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion besteht, zu identifizieren (siehe Abschnitt 4.2).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.8) Vocabria erhielten, berichtet. Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden.

HBV-/HCV-Koinfektion

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Übertragung von HIV

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

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

Opportunistische Infektionen

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

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

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

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

Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

Tabelle 2: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
HIV-1 Antivirale Arznei Nicht-nukleosidischer Reverse- Transkriptase- Inhibitor: Etravirin	mittel Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % $C\tau$ ↔ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria-Tabletten ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse- Transkriptase- Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir \leftrightarrow AUC \uparrow 12 % C _{max} \uparrow 5 % C τ \uparrow 14 % Rilpivirin \leftrightarrow	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria- Tabletten bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin ist nicht notwendig.
	AUC \downarrow 1 % $C_{max} \downarrow$ 4 % $C\tau \downarrow$ 8 %	
Antiepileptika Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antazida Antazida (z. B. Magnesium, Aluminium oder Kalzium)	Cabotegravir↓	Die gleichzeitige Anwendung von Antazida kann die orale Resorption von Cabotegravir verringern und wurde noch nicht untersucht. Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der oralen Einnahme von Vocabria angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Antimykobakterielle Arz	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Vocabria und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Vocabria mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir \downarrow AUC \downarrow 21 % C _{max} \downarrow 17 % C τ \downarrow 8 %	Rifabutin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Vor Beginn der oralen Cabotegravir-Therapie sollte hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Rifabutin die Fachinformation

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		für die Vocabria-Injektion hinzugezogen werden.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	$EE \leftrightarrow$ $AUC \uparrow 2 \%$ $C_{max} \downarrow 8 \%$ $C\tau \leftrightarrow 0 \%$ $LNG \leftrightarrow$ $AUC \uparrow 12 \%$ $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C\tau \uparrow 7 \%$	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Vocabria-Tabletten ist nicht notwendig.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Säuglinge unter keinen Umständen stillen, um die Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Studien mit monatlicher Dosierung waren Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber⁴ (10 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ATLAS-2M Studie mit zweimonatlicher Dosierung, die vom Prüfarzt als zusammenhängend angenommen wurden, waren Kopfschmerzen (7 %) und Fieber⁴ (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen¹

MedDRA-	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen für das Schema
Systemorganklasse (SOC)		Vocabria + Rilpivirin
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression
		Angst
		Abnorme Träume
		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Nervensystems	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz
Erkrankungen des	Häufig	Übelkeit
Gastrointestinaltrakts		Erbrechen
		Abdominalschmerz ²
		Flatulenz
		Diarrhö
Leber- und	Gelegentlich	Lebertoxizität
Gallenerkrankungen		
Erkrankungen der Haut und	Häufig	Hautausschlag ³
des Unterhautgewebes		
Skelettmuskulatur-,	Häufig	Myalgie
Bindegewebs- und		
Knochenerkrankungen		
Allgemeine Erkrankungen	Sehr häufig	Fieber ⁴
und Beschwerden am		
Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit
	Traurig	Asthenie
		Unwohlsein
**	TTU C'	
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Erhöhte Transaminase
		Erhöhtes Bilirubin im Blut

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

Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Schmerzen im Oberbauch.

- ³ Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.
- ⁴ Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gewichtszunahme

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

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

Änderungen der Laborwerte

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

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

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

In-vitro-Resistenz

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

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

In-vivo-Resistenz

Die Anzahl der Teilnehmer, die die Kriterien für ein bestätigtes virologisches Versagen (CVF) erfüllten, war in den gepoolten FLAIR- und ATLAS-Studien niedrig. In der gepoolten Analyse gab es 7 CVFs bei Cabotegravir plus Rilpivirin (7/591, 1,2 %) und 7 CVFs beim aktuellen antiretroviralen Regime (7/591, 1,2 %). Die drei CVFs bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der FLAIR-Studie mit

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In der FLAIR-Studie erhielten 629 HIV-1 infizierte, ART-naive Patienten eine Therapie mit einem Dolutegravir-haltigen INI-Regime für 20 Wochen (entweder Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin oder

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

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

Gepoolte Daten

Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten in der gepoolten Analyse des Arms Vocabria plus Rilpivirin bei 38 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine Anzahl von CD4⁺-Zellen von weniger als 350 Zellen pro mm³. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

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

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

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

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

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	Vocabria + RPV N = 283	CAR N = 283	Vocabria + RPV N = 308	CAR N = 308	Vocabria + RPV N = 591	CAR N = 591
HIV-1-RNA ≥50 Kopien/ml [†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*	-0,4 (-2,5	8; 2,1)	0,7 (-1,2	2; 2,5)	0,2 (-1,4	1; 1,7)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*	0,4 (-3,7; 4,	5)	-3,0 (-6,	7; 0,7)	-1,4 (-4,	1; 1,4)

	FLA	IR	ATL	AS	Gepoolte	Daten
	Vocabria + RPV N = 283	CAR N = 283	Vocabria + RPV N = 308	CAR N = 308	Vocabria + RPV N = 591	CAR N = 591
Keine virologischen Daten im Zeitfenster der Woche 48 Visite(%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Gründe</u>						
Studien- /Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Studien- /Behandlungsabbruch aus anderen Gründen (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Fehlende Daten im Zeitfenster, aber Teilnahme an der Studie (%)	0	0	0	0	0	0

^{*} Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

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

		Gepoolte Daten aus den Studien FLAIR und ATLAS		
_				
Base	line-Faktoren	Vocabria + RPV	CAR	
		N = 591	N = 591	
		n/N (%)	n/N (%)	
Baseline CD4 ⁺	< 350	0/42	2/54 (3,7)	
(Zellen/mm ³)	\geq 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117	
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)	
Geschlecht	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)	
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)	
Ethnische	Weiß	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)	
Zugehörigkeit	Schwarz/afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)	
	Asiatisch/andere	0/52	0/48	
BMI	$< 30 \text{ kg/m}^2$	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)	
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)	
Alter (Jahre)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)	
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)	
ART zu Baseline	PI	1/51 (2,0)	0/54	
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)	
	NNRTIs	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)	

BMI = Body-Mass-Index

PI = Protease-Inhibitor

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

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

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

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

Dosierung alle 2 Monate

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

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

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

Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 42 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht weiß, 4 % waren ≥ 65 Jahre alt und 6 % hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen pro mm³. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der primäre Endpunkt in der ATLAS-2M Studie war der Anteil an Patienten mit einer HIV-1-RNA ≥50 c/ml im Plasma zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

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

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

	Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	Monatliche Dosierung (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml [†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlungsdifferenz in %	0,8 (-0,6; 2,2)	
(95 % KI)*		
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)

	Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	Monatliche Dosierung (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*	0,8 (-2	,1; 3,7)
Keine virologischen Daten im Zeitfenster der Woche 48 Visite	21 (4,0)	29 (5,5)
Gründe:		
Studienabbruch wegen UE oder Tod	9 (1,7)	13 (2,5)
Studienabbruch aus anderen Gründen	12 (2,3)	16 (3,1)
In der Studie, aber fehlende Daten im Zeitfenster	0	0

^{*} Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

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

Baseline-Faktoren		Anzahl Patienten mit HIV-1- RNA ≥50 c/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)		
		Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	Monatliche Dosierung (Q4W)	
Baseline CD4 ⁺ - Zellen (Zellen/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)	
	350 bis < 500	1/96 (1,0)	0/89	
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)	
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)	
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143	
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)	
	Nicht-weiß	4/152 (2,6)	0/130	
	Schwarz/afroamerikanisch	4/101 (4,0)	0/90	
	Nicht- schwarz/afroamerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)	
BMI	$< 30 \text{ kg/m}^2$	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)	
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)	
Alter (Jahre)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)	
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)	
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)	

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

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

Baseline-Faktoren		Anzahl Patienten mit HIV-1- RNA ≥50 c/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)		
		Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	Monatliche Dosierung (Q4W)	
Vorherige Exposition gegenüber	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)	
CAB/RPV	1–24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68	
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128	

BMI = Body-Mass-Index

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

Post-hoc-Analyse

Multivariable Analysen der gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS, FLAIR und ATLAS-2M), einschließlich Daten von 1039 HIV-infizierten Erwachsenen ohne vorherige Exposition gegenüber Vocabria plus Rilpivirin, untersuchten den Einfluss von Virus- und Patientencharakteristika zu Baseline, des Dosierungsschemas und der Wirkstoffkonzentration im Plasma auf das bestätigte virologische Versagen (CVF) mittels Regressionsmodellierung mit einem variablen Selektionsverfahren. Zu Woche 48 hatten 13/1039 (1,25 %) der Studienteilnehmer CVF, während sie Cabotegravir und Rilpivirin erhielten.

Vier Kovariablen waren signifikant mit einem erhöhten CVF-Risiko assoziiert (p < 0,05 für jede adjustierte Odds Ratio): Rilpivirin-Resistenzmutationen vor Behandlungsbeginn identifiziert durch genotypischen Proviral-DNA-Assay, HIV-1 Subtyp A6/A1 (assoziiert mit Integrase-L74I-Polymorphismus), Rilpivirin-Talkonzentration 4 Wochen nach der ersten Injektionsdosis, BMI von mindestens 30 kg/m^2 (assoziiert mit Cabotegravir-Pharmakokinetik). Andere Variablen wie die Dosierung Q4W oder Q8W, das weibliche Geschlecht oder andere virale Subtypen (nicht A6/A1) wiesen keine signifikante Assoziation mit dem CVF auf. Kein Baseline-Faktor war, wenn er einzeln vorlag, prädiktiv für ein virologisches Versagen. Allerdings war eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten CVF-Risiko verbunden: Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (siehe Tabelle 11).

Tabelle 8: Virologisches Ansprechen zu Woche 48 nach Vorhandensein relevanter Baseline-Faktoren (Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen, Subtyp A6/A1¹ und BMI ≥30 kg/m²)

Baseline-Faktoren (Anzahl)	Virologisches Ansprechen (%) ²	Bestätigtes virologisches
		Versagen, CVF (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	$1/272 (0,37)^4$
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
GESAMT	980/1039 (94,3)	13/1039 (1,25)
(95 % Konfidenzintervall)	(92,74 %; 95,65 %)	(0,67 %; 2,13 %)

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

² Basierend auf dem FDA Snapshot-Algorithmus von RNA < 50 Kopien/ml.

Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA > 200 Kopien/ml.

⁴ Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 1 %; negativer prädiktiver Wert (NPV) 98 %; Sensitivität 8 %; Spezifität

⁵ PPV 26 %; NPV 99,6 %; Sensitivität 69 %; Spezifität 97,5 %

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vocabria-Tabletten eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung einer HIV-1-Infektion gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Cabotegravir ist bei gesunden und bei HIV-infizierten Studienteilnehmern ähnlich. Die PK-Variabilität von Cabotegravir ist mäßig. In Phase-I-Studien bei gesunden Teilnehmern reichte die interindividuelle Variabilität (CVb%) für AUC, C_{max} und C_{tau} von 26 % bis 34 % und von 28 % bis 56 % in Studien mit HIV-1-infizierten Patienten. Die intraindividuelle Variabilität (CVw %) ist niedriger als die interindividuelleVariabilität.

Tabelle 9: Pharmakokinetische Parameter nach der oralen Einnahme von Cabotegravir einmal täglich

		Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil) ^a		
Dosierphase	Dosierungsschema	$\begin{array}{c cccc} AUC_{(0\text{-tau})}^{\ b} & C_{max} & C_{tau} \\ (\mu g \bullet h/ml) & (\mu g/ml) & (\mu g/ml) \end{array}$		
Orale	30 mg	145	8,0	4,6
Einleitungsphase ^c	einmal täglich	(93,5; 224)	(5,3; 11,9)	(2,8;7,5)

Pharmakokinetische Parameterwerte basierend auf gepoolten FLAIR und ATLAS individuellen Post-hoc-Schätzungen von Cabotegravir aus pharmakokinetischen Populationsmodellen (n=581)

Resorption

Cabotegravir wird nach der oralen Gabe schnell resorbiert, mit einer medianen T_{max} von 3 Stunden nach der Einnahme der Tabletten. Bei einer einmal täglichen Dosierung wird der pharmakokinetische Steady State nach 7 Tagen erreicht.

Cabotegravir kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nahrung erhöhte den Resorptionsgrad von Cabotegravir. Die Bioverfügbarkeit von Cabotegravir ist unabhängig vom Nahrungsinhalt: Bei Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt erhöhte sich die $AUC_{(0-\infty)}$ von Cabotegravir um 14 % und die C_{max} um 14 % im Vergleich zum nüchternen Zustand. Diese Erhöhungen sind nicht klinisch signifikant.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cabotegravir ist noch nicht bestimmt.

Verteilung

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

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

Cabotegravir ist im Liquor nachweisbar. Bei HIV-infizierten Patienten, die ein Cabotegravir-plus Rilpivirin-Injektionsschema erhielten, betrug das Liquor-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis [Median (Bereich)] (n = 16) 0,003 (Bereich: 0,002 bis 0,004) eine Woche nach einem Steady State durch eine langwirksame Cabotegravir-Injektion (Q4W oder Q8W). Entsprechend den therapeutischen

b "tau" ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die Einnahme, 1 Monat für i.m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.

^c Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase stellen den Steady State dar.

Cabotegravir-Konzentrationen im Liquor betrug die HIV-1-RNA im Liquor (n = 16) < 50 c/ml bei 100 % der Teilnehmer und < 2 c/ml bei 15/16 (94 %) der Teilnehmer. Zum selben Zeitpunkt betrug die HIV-1-RNA im Plasma (n = 18) < 50 c/ml bei 100 % der Teilnehmer und < 2 c/ml bei 12/18 (66,7 %) der Teilnehmer.

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

Biotransformation

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

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

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

Elimination

Cabotegravir hat eine durchschnittliche terminale Halbwertszeit von 41 Stunden und eine erkennbare Clearance (CL/F) von 0,21 1 pro Stunde.

Polymorphismen

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

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Body-Mass-Index (BMI)

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des BMI auf

die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des BMI nötig.

Ältere Menschen

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

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

Studien zur Reproduktionstoxizität

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

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

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

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

500 mg/kg/Tag erhielten, traten keine arzneimittelbedingten Nebenwirkungen auf.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat Mikrokristalline Cellulose (E460) Hypromellose (E464) Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. **ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1481/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

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

Depot-Injektionssuspension

Glaxo Operations UK Limited (firmiert unter Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham DL12 8DT
Vereinigtes Königreich

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

Filmtabletten

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

ANHANG III ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension Cabotegravir 2. WIRKSTOFF(E) Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Cabotegravir. **3.** SONSTIGE BESTANDTEILE Enthält auch: Mannitol, Polysorbat 20, Macrogol und Wasser für Injektionszwecke. 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT Depot-Injektionssuspension Inhalt: 1 Durchstechflasche 1 Adapter für die Durchstechflasche 1 Spritze 1 Injektionsnadel 2 ml 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG Packungsbeilage beachten.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 400 MG INJEKTION

8. VERFALLDATUM

Zur intramuskulären Anwendung.

AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Verwendbar bis

Hier öffnen

6.

WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH

9.	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
Nich	einfrieren
10.	GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
11.	NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
Van . 3811	Healthcare BV Asch van Wijckstraat 55H LP Amersfoort erlande
12.	ZULASSUNGSNUMMER(N)
EU/1	/20/1481/002
13.	CHARGENBEZEICHNUNG
ChI	3.:
14.	VERKAUFSABGRENZUNG
15.	HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16.	ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
Der I	Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.
17.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
2D-E	arcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
18.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT
PC	
SN NN	
1111	

ANG	GABEN AUF DER KARTONAGE IM UMKARTON
BEG	GLEITKARTE DER 400 MG INJEKTION
1.	BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Voca	abria 400 mg Depot-Injektionssuspension otegravir
2.	WIRKSTOFF(E)
3.	SONSTIGE BESTANDTEILE
4.	DARREICHUNGSFORM UND INHALT
2 ml	
5.	HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG
	n Sie die Hinweise zur Handhabung, bevor Sie Vocabria zur Anwendung vorbereiten. intramuskulären Anwendung.
6.	WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST
7.	WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
8.	VERFALLDATUM
9.	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
10.	GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABEALLMATERIALIEN
	STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
11.	NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
12.	ZULASSUNGSNUMMER(N)

13.	CHARGENBEZEICHNUNG
14.	VERKAUFSABGRENZUNG
15.	HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16.	ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
17.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
18.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN			
ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE – 400 MG INJEKTION			
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG			
Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension Cabotegravir i.m.			
2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG			
3. VERFALLDATUM			
Verw. bis EXP			
4. CHARGENBEZEICHNUNG			
ChB.: Lot			
5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT			
2 ml			
6. WEITERE ANGABEN			

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension Cabotegravir 2. WIRKSTOFF(E) Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir. **3.** SONSTIGE BESTANDTEILE Enthält auch: Mannitol, Polysorbat 20, Macrogol und Wasser für Injektionszwecke. 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT Depot-Injektionssuspension Inhalt: 1 Durchstechflasche 1 Adapter für die Durchstechflasche 1 Spritze 1 Injektionsnadel $3 \, ml$ 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG Packungsbeilage beachten. Hier öffnen Zur intramuskulären Anwendung.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON – 600 MG INJEKTION

8. VERFALLDATUM

AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwendbar bis:

6.

7.

WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH

9.	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
Nich	t einfrieren
10.	GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
11.	NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
Van 3811	Healthcare BV Asch van Wijckstraat 55H LP Amersfoort erlande
12.	ZULASSUNGSNUMMER(N)
EU/1	/20/1481/003
13.	CHARGENBEZEICHNUNG
ChI	3.:
14.	VERKAUFSABGRENZUNG
15.	HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16.	ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
Der l	Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.
17.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
2D-E	Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
18.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT
PC SN NN	

ANGABEN AUF DER KARTONAGE IM UMKARTON			
BEGLEITKARTE DER 600 MG INJEKTION			
1.	BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS		
Voca	abria 600 mg Depot-Injektionssuspension otegravir		
2.	WIRKSTOFF(E)		
3.	SONSTIGE BESTANDTEILE		
4.	DARREICHUNGSFORM UND INHALT		
3 ml			
5.	HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG		
	en Sie die Hinweise zur Handhabung, bevor Sie Vocabria zur Anwendung vorbereiten. intramuskulären Anwendung.		
6.	WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST		
7.	WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH		
8.	VERFALLDATUM		
9.	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG		
10.	GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN		
11.	NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS		
10	ZIII A CCITAICCANI I AMEDIAI)		
12.	ZULASSUNGSNUMMER(N)		

13.	CHARGENBEZEICHNUNG
14.	VERKAUFSABGRENZUNG
15.	HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16.	ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
17.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
18.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN			
ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE – 600 MG INJEKTION			
BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG			
Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension Cabotegravir i.m.			
HINWEISE ZUR ANWENDUNG			
VERFALLDATUM			
bis:			
CHARGENBEZEICHNUNG			
ChB.: Lot			
INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT			
WEITERE ANGABEN			

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG		
KARTON – TABLETTEN		
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS		
Vocabria 30 mg Filmtabletten Cabotegravir		
2. WIRKSTOFF(E)		
Jede Filmtablette enthält 30 mg Cabotegravir (als Natriumsalz).		
3. SONSTIGE BESTANDTEILE		
Enthält Lactose-Monohydrat (siehe Packungsbeilage).		
4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT		
30 Tabletten		
5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG		
Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen		
6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST		
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.		
7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH		
8. VERFALLDATUM		
Verwendbar bis:		
9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG		

11. NAM	E UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
ViiV Health Van Asch va 3811 LP An Niederlande	an Wijckstraat 55H nersfoort
12. ZUL A	ASSUNGSNUMMER(N)
EU/1/20/148	31/001
13. CHA	RGENBEZEICHNUNG
ChB.:	
14. VER	KAUFSABGRENZUNG
15. HINV	VEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16. ANG.	ABEN IN BLINDENSCHRIFT
Vocabria	
17. INDI	VIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
2D-Barcode	mit individuellem Erkennungsmerkmal.
18. INDI	VIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES MAT
PC SN NN	

GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS			
FLASCHENETIKETT - TABLETTEN			
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS			
Vocabria 30 mg Filmtabletten Cabotegravir			
2. WIRKSTOFF(E)			
Jede Filmtablette enthält 30 mg Cabotegravir (als Natriumsalz).			
3. SONSTIGE BESTANDTEILE			
4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT			
30 Tabletten			
5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG			
Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen			
6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST			
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.			
7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH			
8. VERFALLDATUM			
Verw. bis: EXP			
9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG			
10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN			

11.	NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
ViiV	Healthcare BV
12.	ZULASSUNGSNUMMER(N)
EU/1	/20/1481/001
13.	CHARGENBEZEICHNUNG
Chl	3.:
14.	VERKAUFSABGRENZUNG
15.	HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16.	ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
17.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
18.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension

Cabotegravir

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Vocabria und wofür wird es angewendet?

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

Die Vocabria-Injektion wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen ab 18 Jahren, deren HIV-1-Infektion unter Kontrolle ist, in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel namens Rilpivirin angewendet.

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

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

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

.

Sie sollten keine Vocabria-Injektion erhalten:

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Allergische Reaktion

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

→ Lesen Sie die Informationen unter "Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?" in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

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

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

Achten Sie auf wichtige Symptome

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

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

- Symptome von Infektionen
- Symptome eines Leberschadens
- → Lesen Sie die Informationen in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage ("Welche Nebenwirkungen sind möglich?").

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion oder eines Leberschadens auftreten:

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

Regelmäßige Termine sind wichtig

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

Die Vocabria-Injektion ist ein langwirksames Depot-Arzneimittel. Wenn Sie die Behandlung beenden, können geringe Konzentrationen von Cabotegravir (der Wirkstoff von Vocabria) 12 Monate oder länger nach Ihrer letzten Injektion in Ihrem Körper bleiben. Diese geringen Konzentrationen von Cabotegravir können keine ausreichende Wirkung gegen den Virus gewährleisten. Der Virus kann so

auch resistent werden. Sie müssen innerhalb eines Monats nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie monatliche Injektionen erhalten, und innerhalb von zwei Monaten nach Ihrer letzten Vocabria-Injektion, wenn Sie zweimonatliche Injektionen erhalten, eine andere HIV-Behandlung beginnen.

Schützen Sie andere Menschen

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einer infizierten Person oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Auch während der Anwendung dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da es an diesen Patienten noch nicht untersucht wurde.

Anwendung der Vocabria-Injektion mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Frauen, die HIV-positiv sind, dürfen nicht stillen, weil die HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

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

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

→ Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

3. Wie werden Vocabria-Injektionen angewendet?

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

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

Wenn Sie erstmalig Ihre Behandlung mit Vocabria beginnen

Ihr Arzt weist Sie an:

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

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

Injektionsschema für die monatliche Dosierung

	Wann		
Welches Arzneimittel	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 nach einem Monat Tabletteneinnahme	Ab Monat 3
Vocabria	30 mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Injektion	400 mg-Injektion jeden Monat
Rilpivirin	25 mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Injektion	600 mg-Injektion jeden Monat

Injektionsschema für die zweimonatliche Dosierung

Welches Arzneimittel	Wann		
	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 und Monat 3 nach einem Monat Tabletteneinnahme	Ab Monat 5
Vocabria	30 mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Injektion	600 mg-Injektion alle 2 Monate
Rilpivirin	25 mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Injektion	900 mg-Injektion alle 2 Monate

Wenn Sie eine Vocabria-Injektion versäumen:

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sehr häufige Nebenwirkungen

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

- Kopfschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle. In klinischen Studien waren diese allgemein leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden mit der Zeit weniger häufig. Zu den Symptomen können gehören:
 - o Sehr häufig: Schmerzen und Unwohlsein, eine Verhärtung oder ein Knoten
 - o Häufig: Rötung, Jucken, Schwellung, blaue Flecken, Wärme oder Verfärbung, die eine Ansammlung von Blut unter der Haut umfassen kann.
 - Gelegentlich: taubes Gefühl, geringe Blutung, ein Abszess (Eiteransammlung) oder Phlegmone (Wärme, Schwellung oder Rötung)
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber).

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Depression
- Angst
- abnorme Träume
- Schlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit)

- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwäche (*Asthenie*)
- Allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*)
- Gewichtszunahme.

Gelegentliche Nebenwirkungen

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

- Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Schwindelgefühl während oder nach einer Injektion; dies kann zu Ohnmacht führen
- Leberschaden (zu den Anzeichen gehören Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen, Appetitlosigkeit, Jucken, Druckschmerz im Magenbereich, Stuhl mit heller Färbung oder ungewöhnlich dunkler Urin)
- Veränderungen der Leber-Blutwerte (Erhöhung der *Transaminasen* oder des *Bilirubins*)

Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Bluttest auftreten können

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

Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?

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

Allergische Reaktionen

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Andere Integrase-Inhibitoren können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, bekannt als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktionen*), dies wurde jedoch unter Vocabria nicht beobachtet.

Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautausschlag
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen.
- → Suchen Sie umgehend einen Arzt auf. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Ihre Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Sie auch dazu anweisen, Vocabria abzusetzen.

Pankreatitis

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

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

Symptome einer Infektion und Entzündung

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

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

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

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

Zu den Symptomen können folgende zählen:

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

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten:

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Vocabria aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

Nicht einfrieren.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vocabria enthält

Der Wirkstoff ist Cabotegravir.

Jede 2 ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Cabotegravir.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Mannitol (E421) Polysorbat 20 (E432) Macrogol (E1521) Wasser für Injektionszwecke

Wie Vocabria aussieht und Inhalt der Packung

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Glaxo Operations UK Limited (firmiert unter Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham DL12 8DT
Vereinigtes Königreich

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: +359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: +370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft. Tel.: +36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: +356 21 238131

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: +372 6676 900 estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: +385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Tηλ: +357 22 397000 gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: +371 67312687 lv-epasts@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS Tlf: +47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: +4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: +386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: +421 (0)2 48 26 11 11 recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: +358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im $\{Monat\ JJJJ\}$.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Handhabung der Vocabria 2 ml-Injektion:

Überblick

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

Cabotegravir und Rilpivirin sind Suspensionen, die nicht weiter verdünnt oder rekonstituiert werden müssen. Die Vorbereitungsschritte sind für beide Arzneimittel gleich.

Cabotegravir und Rilpivirin sind ausschließlich als intramuskuläre Injektion anzuwenden. Beide Injektionen müssen gluteal angewendet werden. Die Reihenfolge der Anwendung ist nicht vorgegeben.

Hinweis: Die ventrogluteale Injektion wird empfohlen.

Informationen für die Aufbewahrung

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

Cabotegravir-Durchstechflasche

Adapter für die Durchstechflasche

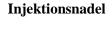


Durchstechflaschendeckel

(Gummistopfen unter dem Deckel)



Spritze







Ihre Packung enthält

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

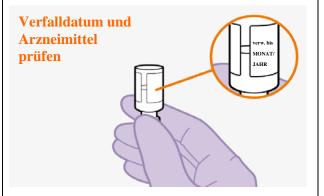
Berücksichtigen Sie den Körperbau des Patienten und wählen Sie entsprechend Ihres medizinischen Urteilsvermögens die geeignete Länge der Injektionsnadel aus.

Sie benötigen außerdem

- unsterile Einmalhandschuhe
- 2 Alkoholtupfer
- 2 Mullkompressen
- einen geeigneten Kanülenabwurfbehälter
- 1 Rilpivirin 2 ml-Packung Stellen Sie sicher, dass die Packung mit Rilpivirin vor dem Beginn der Injektion bereit steht.

Vorbereitung

1. Durchstechflasche prüfen



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

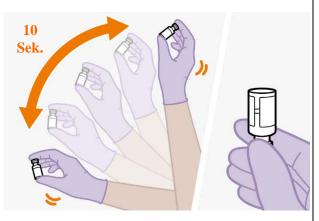
Hinweis: Das Glas der Cabotegravir-Durchstechflasche ist braun. **Nicht** verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

2. 15 Minuten warten



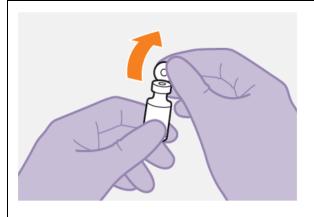
Wenn die Packung im Kühlschrank aufbewahrt wurde, holen Sie die Packung heraus und lassen Sie sie mindestens 15 Minuten stehen, bevor die Injektion angewendet wird, damit das Arzneimittel Raumtemperatur erreicht.

3. Kräftig schütteln



- Halten Sie die Durchstechflasche fest und schütteln Sie diese wie abgebildet 10 Sekunden kräftig.
- Drehen Sie die Durchstechflasche um und prüfen Sie die Resuspension. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, schütteln Sie die Durchstechflasche erneut.
- Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal.

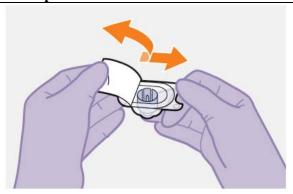
4. Deckel der Durchstechflasche entfernen



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

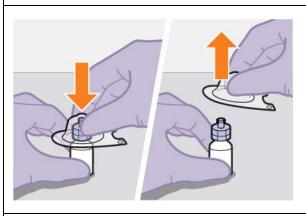
Der Gummistopfen darf mit **nichts** in Kontakt kommen, nachdem Sie ihn abgewischt haben.

5. Adapter der Durchstechflasche öffnen



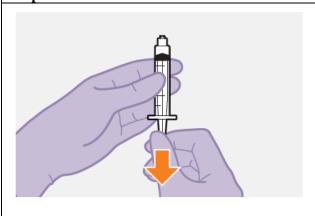
- Ziehen Sie das Abdeckpapier von der Verpackung des Durchstechflaschenadapters ab.
 - **Hinweis:** Für den nächsten Schritt sollte der Adapter in der Verpackung bleiben.

6. Adapter auf die Durchstechflasche aufsetzen



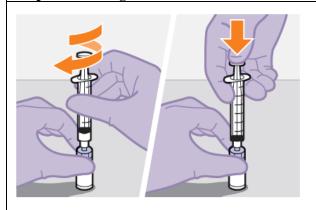
- Drücken Sie den Adapter wie abgebildet mit Hilfe der Verpackung gerade nach unten auf die Durchstechflasche.
 Der Durchstechflaschenadapter sollte fest einrasten.
- Heben Sie dann die Verpackung des Adapters wie angezeigt ab.

7. Spritze vorbereiten



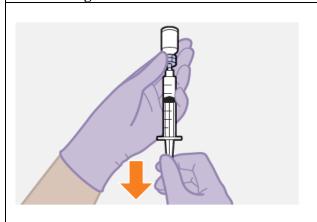
- Nehmen Sie die Spritze aus ihrer Verpackung.
- Ziehen Sie 1 ml Luft in die Spritze. Dies erleichtert das spätere Aufziehen der Flüssigkeit.

8. Spritze anbringen



- Halten Sie die Durchstechflasche und den Adapter wie abgebildet fest.
- Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschenadapter.
- Drücken Sie den Spritzenkolben vollständig nach unten, um die Luft in die Durchstechflasche zu pressen.

9. Dosis langsam aufziehen



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

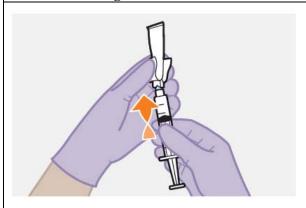
10. Spritze abschrauben



 Schrauben Sie die Spritze vom Adapter ab und halten Sie dabei den Adapter der Durchstechflasche wie abgebildet.

Hinweis: Halten Sie die Spritze senkrecht, um einen Austritt der Flüssigkeit zu vermeiden. Prüfen Sie, ob die Cabotegravir-Suspension homogen aussieht und weiß bis hellrosafarben ist.

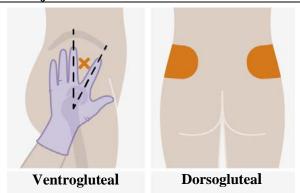
11. Nadel befestigen



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

Injektion

12. Injektionsstelle vorbereiten



Die Injektionen müssen gluteal angewendet werden.

Wählen Sie eine der folgenden Stellen für die Injektion:

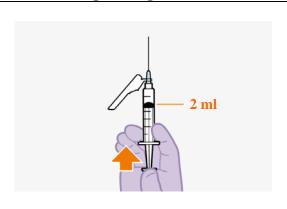
- Ventrogluteal (empfohlen)
- Dorsogluteal (oberer äußerer Quadrant)
 Hinweis: Nur zur intramuskulären
 Anwendung in den Glutealmuskel.
 Nicht intravenös injizieren.

13. Schutzkappe entfernen



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

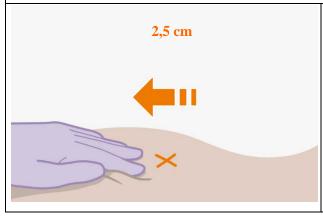
14. Überschüssige Flüssigkeit entfernen



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

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

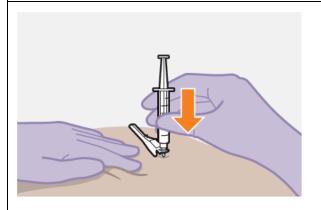
15. Haut dehnen



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

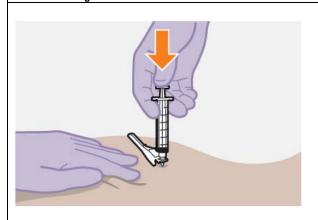
- Ziehen Sie die Haut an der Injektionsstelle um etwa 2,5 cm zur Seite.
- Halten Sie die Haut w\u00e4hrend der Injektion in dieser Position.

16. Nadel einführen



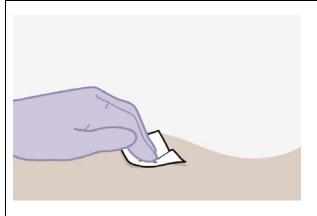
Führen Sie die Nadel vollständig oder tief genug ein, um den Muskel zu erreichen.

17. Dosis injizieren



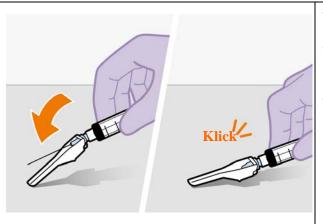
- Halten Sie immer noch die Haut gespannt und drücken Sie den Spritzenkolben langsam vollständig nach unten.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze leer ist.
- Ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie dann die gedehnte Haut sofort los.

18. Injektionsstelle prüfen



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

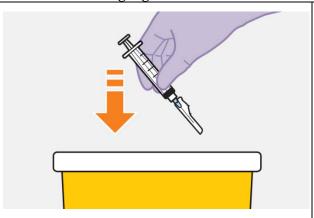
19. Nadel sichern



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

Nach der Injektion

20. Sichere Entsorgung



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

Für das zweite Arzneimittel wiederholen



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

Fragen und Antworten

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

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

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

2. Warum muss ich Luft in die Durchstechflasche injizieren?

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

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

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

Nein, die Reihenfolge ist nicht wichtig.

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

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

Verwenden Sie keine andere Methode zum Erwärmen.

5. Warum wird die ventrogluteale Injektion empfohlen?

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension

Cabotegravir

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Vocabria und wofür wird es angewendet?

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

Die Vocabria-Injektion wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen ab 18 Jahren, deren HIV-1-Infektion unter Kontrolle ist, in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel namens Rilpivirin angewendet.

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

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

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

Sie sollten keine Vocabria-Injektion erhalten:

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

- **Rifampicin** oder **Rifapentin** (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose)
- → Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Allergische Reaktion

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

→ Lesen Sie die Informationen unter "Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?" in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

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

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

Achten Sie auf wichtige Symptome

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

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

- Symptome von Infektionen
- Symptome eines Leberschadens
- → Lesen Sie die Informationen in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage ("Welche Nebenwirkungen sind möglich?").

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion oder eines Leberschadens auftreten:

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

Regelmäßige Termine sind wichtig

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

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

Schützen Sie andere Menschen

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einer infizierten Person oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Auch

während der Anwendung dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da es an diesen Patienten noch nicht untersucht wurde.

Anwendung der Vocabria-Injektion mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Frauen, die HIV-positiv sind, dürfen nicht stillen, weil die HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

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

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

→ Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

3. Wie werden Vocabria-Injektionen angewendet?

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

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

Wenn Sie erstmalig Ihre Behandlung mit Vocabria beginnen

Ihr Arzt weist Sie an:

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

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

Injektionsschema für die monatliche Dosierung

	Wann			
Welches Arzneimittel	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 nach einem Monat Tabletteneinnahme	Ab Monat 3	
Vocabria	30 mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Injektion	400 mg-Injektion jeden Monat	
Rilpivirin	25 mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Injektion	600 mg-Injektion jeden Monat	

Injektionsschema für die zweimonatliche Dosierung

Welches Arzneimittel	Wann			
	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 und Monat 3 nach einem Monat Tabletteneinnahme	Ab Monat 5	
Vocabria	30 mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Injektion	600 mg-Injektion alle 2 Monate	
Rilpivirin	25 mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Injektion	900 mg-Injektion alle 2 Monate	

Wenn Sie eine Vocabria-Injektion versäumen:

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

Es ist wichtig, dass Sie zu Ihren geplanten Terminen erscheinen, um Ihre Vocabria-Injektion zu erhalten, damit Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle gehalten wird und damit sich Ihr

Gesundheitszustand nicht verschlechtert. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen Abbruch der Behandlung in Erwägung ziehen.

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

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

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

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sehr häufige Nebenwirkungen

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

- Kopfschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle. In klinischen Studien waren diese allgemein leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wurden mit der Zeit weniger häufig. Zu den Symptomen können gehören:
 - o Sehr häufig: Schmerzen und Unwohlsein, eine Verhärtung oder ein Knoten
 - o Häufig: Rötung, Jucken, Schwellung, blaue Flecken, Wärme oder Verfärbung, die eine Ansammlung von Blut unter der Haut umfassen kann.
 - Gelegentlich: taubes Gefühl, geringe Blutung, ein Abszess (Eiteransammlung) oder Phlegmone (Wärme, Schwellung oder Rötung)
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber).

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Depression
- Angst
- abnorme Träume
- Schlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag

- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- Erschöpfung (Fatigue)
- Schwäche (*Asthenie*)
- Allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*)
- Gewichtszunahme.

Gelegentliche Nebenwirkungen

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

- Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Schwindelgefühl während oder nach einer Injektion; dies kann zu Ohnmacht führen
- Leberschaden (zu den Anzeichen gehören Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen, Appetitlosigkeit, Jucken, Druckschmerz im Magenbereich, Stuhl mit heller Färbung oder ungewöhnlich dunkler Urin)
- Veränderungen der Leber-Blutwerte (Erhöhung der *Transaminasen* oder des *Bilirubins*)

Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Bluttest auftreten können

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

Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?

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

Allergische Reaktionen

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Andere Integrase-Inhibitoren können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, bekannt als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktionen*), dies wurde jedoch unter Vocabria nicht beobachtet.

Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautausschlag
- Erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen.
- → Suchen Sie umgehend einen Arzt auf. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Ihre Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Sie auch dazu anweisen, Vocabria abzusetzen.

Pankreatitis

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

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

Symptome einer Infektion und Entzündung

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

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

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

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

Zu den Symptomen können folgende zählen:

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

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten:

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Vocabria aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

Nicht einfrieren.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vocabria enthält

Der Wirkstoff ist Cabotegravir.

Jede 3 ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (E421) Polysorbat 20 (E432) Macrogol (E1521)

Wasser für Injektionszwecke

Wie Vocabria aussieht und Inhalt der Packung

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Glaxo Operations UK Limited (firmiert unter Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham DL12 8DT
Vereinigtes Königreich

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: +359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: +372 6676 900 estonia@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: +370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft. Tel.: +36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: +356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS Tlf: +47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: +385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Tηλ: +357 22 397000 gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: +371 67312687 lv-epasts@gsk.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: +4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: +386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: +421 (0)2 48 26 11 11 recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: +358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im $\{Monat\ JJJJ\}$.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Handhabung der Vocabria 3 ml-Injektion:

Überblick

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

Cabotegravir und Rilpivirin sind Suspensionen, die nicht weiter verdünnt oder rekonstituiert werden müssen. Die Vorbereitungsschritte sind für beide Arzneimittel gleich.

Cabotegravir und Rilpivirin sind ausschließlich als intramuskuläre Injektion anzuwenden. Beide Injektionen müssen gluteal angewendet werden. Die Reihenfolge der Anwendung ist nicht vorgegeben.

Hinweis: Die ventrogluteale Injektion wird empfohlen.

Informationen für die Aufbewahrung

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

Cabotegravir-Durchstechflasche

Adapter für die Durchstechflasche



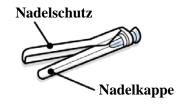
Durchstechflaschendeckel (Gummistopfen unter dem Deckel)



Spritze

Injektionsnadel





Ihre Packung enthält

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

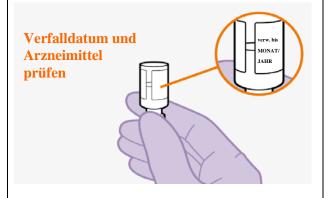
Berücksichtigen Sie den Körperbau des Patienten und wählen Sie entsprechend Ihres medizinischen Urteilsvermögens die geeignete Länge der Injektionsnadel aus.

Sie benötigen außerdem

- unsterile Einmalhandschuhe
- 2 Alkoholtupfer
- 2 Mullkompressen
- einen geeigneten Kanülenabwurfbehälter
- 1 Rilpivirin 3 ml-Packung Stellen Sie sicher, dass die Packung mit Rilpivirin vor dem Beginn der Injektion bereit steht.

Vorbereitung

1. Durchstechflasche prüfen



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

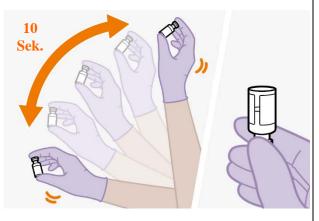
Hinweis: Das Glas der Cabotegravir-Durchstechflasche ist braun. **Nicht** verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

2. 15 Minuten warten



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

3. Kräftig schütteln



- Halten Sie die Durchstechflasche fest und schütteln Sie diese wie abgebildet 10 Sekunden kräftig.
- Drehen Sie die Durchstechflasche um und prüfen Sie die Resuspension. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, schütteln Sie die Durchstechflasche erneut.
- Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal.

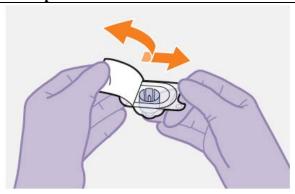
4. Deckel der Durchstechflasche entfernen



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

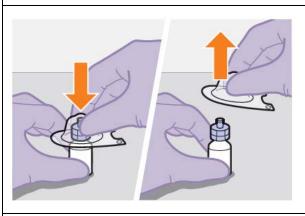
Der Gummistopfen darf mit **nichts** in Kontakt kommen, nachdem Sie ihn abgewischt haben.

5. Adapter der Durchstechflasche öffnen



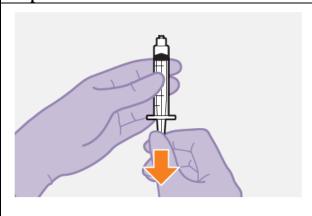
- Ziehen Sie das Abdeckpapier von der Verpackung des Durchstechflaschenadapters ab.
 - **Hinweis:** Für den nächsten Schritt sollte der Adapter in der Verpackung bleiben.

6. Adapter auf die Durchstechflasche aufsetzen



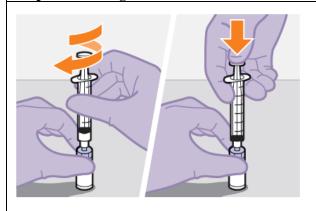
- Drücken Sie den Adapter wie abgebildet mit Hilfe der Verpackung gerade nach unten auf die Durchstechflasche.
 Der Durchstechflaschenadapter sollte fest einrasten.
- Heben Sie dann die Verpackung des Adapters wie angezeigt ab.

7. Spritze vorbereiten



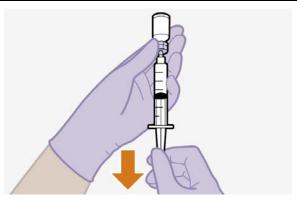
- Nehmen Sie die Spritze aus ihrer Verpackung.
- Ziehen Sie 1 ml Luft in die Spritze. Dies erleichtert das spätere Aufziehen der Flüssigkeit.

8. Spritze anbringen



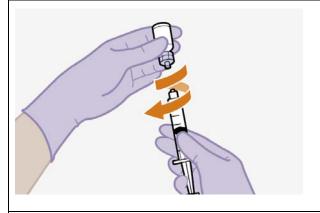
- Halten Sie die Durchstechflasche und den Adapter wie abgebildet fest.
- Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschenadapter.
- Drücken Sie den Spritzenkolben vollständig nach unten, um die Luft in die Durchstechflasche zu pressen.

9. Dosis langsam aufziehen



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

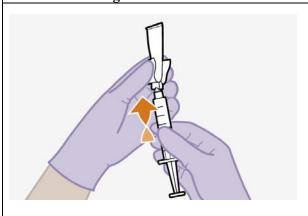
10. Spritze abschrauben



 Schrauben Sie die Spritze vom Adapter ab und halten Sie dabei den Adapter der Durchstechflasche wie abgebildet.

Hinweis: Halten Sie die Spritze senkrecht, um einen Austritt der Flüssigkeit zu vermeiden. Prüfen Sie, ob die Cabotegravir-Suspension homogen aussieht und weiß bis hellrosafarben ist.

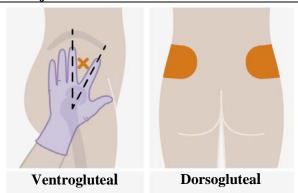
11. Nadel befestigen



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

Injektion

12. Injektionsstelle vorbereiten

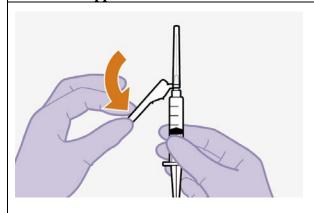


Die Injektionen müssen gluteal angewendet werden.

Wählen Sie eine der folgenden Stellen für die Injektion:

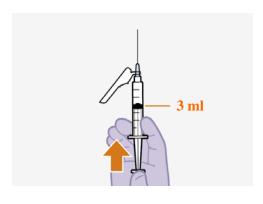
- Ventrogluteal (empfohlen)
- Dorsogluteal (oberer äußerer Quadrant)
 Hinweis: Nur zur intramuskulären
 Anwendung in den Glutealmuskel.
 Nicht intravenös injizieren.

13. Schutzkappe entfernen



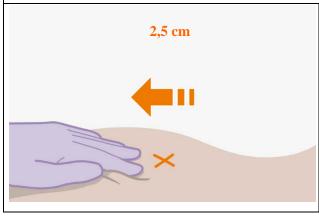
- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg.
- Ziehen Sie die Injektionsnadelkappe ab.

14. Überschüssige Flüssigkeit entfernen



- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben. Drücken Sie den Spritzenkolben bis zur Dosis von 3 ml, um zusätzliche Flüssigkeit und Luftbläschen zu entfernen.
 - **Hinweis:** Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut trocknen, bevor Sie fortfahren.

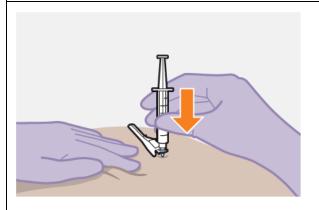
15. Haut dehnen



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

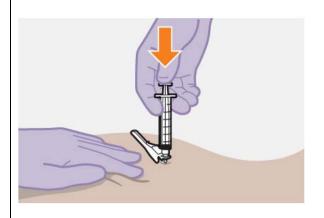
- Ziehen Sie die Haut an der Injektionsstelle um etwa 2,5 cm zur Seite.
- Halten Sie die Haut während der Injektion in dieser Position.

16. Nadel einführen



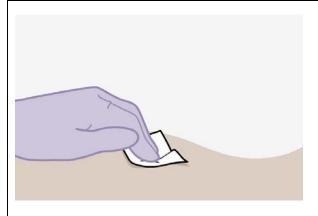
Führen Sie die Nadel vollständig oder tief genug ein, um den Muskel zu erreichen.

17. Dosis injizieren



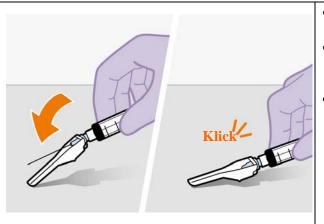
- Halten Sie immer noch die Haut gespannt und drücken Sie den Spritzenkolben langsam vollständig nach unten.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze leer ist.
- Ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie dann die gedehnte Haut sofort los.

18. Injektionsstelle prüfen



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

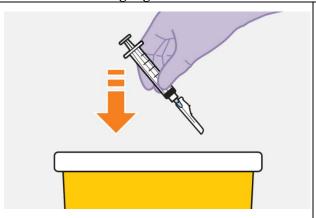
19. Nadel sichern



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

Nach der Injektion

20. Sichere Entsorgung



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

Für das zweite Arzneimittel wiederholen



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

Fragen und Antworten

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

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

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

2. Warum muss ich Luft in die Durchstechflasche injizieren?

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

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

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

Nein, die Reihenfolge ist nicht wichtig.

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

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

Verwenden Sie keine andere Methode zum Erwärmen.

5. Warum wird die ventrogluteale Injektion empfohlen?

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vocabria 30 mg Filmtabletten

Cabotegravir

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

- 1. Was sind Vocabria-Tabletten und wofür werden sie angewendet?
- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vocabria-Tabletten beachten?
- 3. Wie sind Vocabria-Tabletten einzunehmen?
- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- 5. Wie sind Vocabria-Tabletten aufzubewahren?
- 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was sind Vocabria Tabletten und wofür werden sie angewendet?

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

Vocabria-Tabletten werden zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen ab 18 Jahren, deren HIV-1-Infektion unter Kontrolle ist, in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel namens Rilpivirin angewendet.

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

Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, Vocabria-Tabletten einzunehmen, bevor Sie zum ersten Mal eine Vocabria-Injektion erhalten.

Wenn Sie die Vocabria-Injektion erhalten, aber nicht in der Lage sind, Ihre Injektion zu bekommen, kann Ihnen Ihr Arzt auch empfehlen, stattdessen Vocabria-Tabletten einzunehmen, bis Sie wieder die Injektion erhalten können.

Vocabria-Tabletten werden immer in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel namens *Rilpivirin-Tabletten* zur Behandlung einer HIV-Infektion angewendet. Die Vocabria- und Rilpivirin-Tabletten ersetzen Ihre derzeitigen antiretroviralen Arzneimittel. Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie in der Rilpivirin-Packungsbeilage.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vocabria-Tabletten beachten?

Sie sollten keine Vocabria-Tabletten einnehmen:

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Allergische Reaktion

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

→ Lesen Sie die Informationen unter "Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?" in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

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

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

Achten Sie auf wichtige Symptome

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

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

- Symptome von Infektionen
- Symptome eines Leberschadens
- → Lesen Sie die Informationen in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage ("Welche Nebenwirkungen sind möglich?").

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion oder eines Leberschadens auftreten:

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

Schützen Sie andere Menschen

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einer infizierten Person oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Auch während der Anwendung dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da es an diesen Patienten noch nicht untersucht wurde.

Einnahme von Vocabria-Tabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Vocabria darf nicht gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet werden (siehe vorangestellter Abschnitt "Sie sollten keine Vocabria-Tabletten einnehmen" in Abschnitt 2).

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

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel, die Antazida genannt werden, zur Behandlung von Verdauungsstörungen und Sodbrennen. Antazida können den Wirkstoff in den Vocabria-Tabletten davon abhalten, in Ihren Körper resorbiert zu werden.
 - **Nehmen Sie diese Arzneimittel** 2 Stunden vor der Einnahme oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tablette nicht ein.
- **Rifabutin** (zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose).
- → Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, dass Sie zusätzliche Kontrolluntersuchungen benötigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

→ Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Vocabria einnehmen.

Schwangerschaft

- Vocabria wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Falls erforderlich, wird Ihr Arzt den Nutzen für Sie und das Risiko für das ungeborene Kind abwägen, wenn Sie Vocabria während der Schwangerschaft einnehmen. Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie schwanger geworden sind, brechen Sie die Einnhame von Vocabria nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Stillzeit

Frauen, die HIV-positiv sind, dürfen nicht stillen, weil die HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe der Vocabria-Tabletten in die Muttermilch übergehen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

→ Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Wichtige Informationen zu einigen Bestandteilen von Vocabria

Wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckerarten leiden, müssen Sie Ihren Arzt kontaktieren, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie sind Vocabria-Tabletten einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Vocabria-Tabletten müssen immer zusammen mit einem anderen HIV-Arzneimittel (Rilpivirin-Tabletten) eingenommen werden. Sie sollten die Packungsbeilage von Rilpivirin ebenfalls sorgfältig durchlesen. Die Packungsbeilage ist in der Rilpivirin-Packung enthalten.

Dosierungsschema für Vocabria-Tabletten gefolgt von monatlichen Injektionen

Welches Arzneimittel	Wann		
	Während des 1. Monats (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 nach einem Monat Tabletteneinnahme	Ab Monat 3
Vocabria	30 mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Injektion	400 mg-Injektion monatlich
Rilpivirin	25 mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Injektion	600 mg-Injektion monatlich

Dosierungsschema für Vocabria-Tabletten gefolgt von zweimonatlichen Injektionen

Welches Arzneimittel	Wann		
	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 und Monat 3 nach einem Monat Tabletteneinnahme	Ab Monat 5
Vocabria	30 mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Injektion	600 mg-Injektion alle 2 Monate
Rilpivirin	25 mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Injektion	900 mg-Injektion alle 2 Monate

Wenn Sie erstmalig Ihre Behandlung mit Vocabria beginnen

Ihr Arzt weist Sie an:

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

Dieser erste Monat wird **orale Einleitungsphase** genannt. In dieser Phase kann Ihr Arzt überprüfen, ob es angemessen ist, dass Sie Injektionen erhalten können.

Wie sind die Tabletten einzunehmen?

Die Vocabria-Tabletten sollten mit einer kleinen Menge Wasser eingenommen werden.

Vocabria kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Vocabria und Rilpivirin sollten jedoch beide Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn Sie Ihre Vocabria-Injektion nicht erhalten können

Wenn Sie Ihre Vocabria-Injektion nicht erhalten können, kann Ihnen Ihr Arzt möglicherweise empfehlen, stattdessen Vocabria-Tabletten einzunehmen, bis Sie in der Lage sind, wieder eine Vocabria-Injektion zu erhalten.

Antazida

Antazida zur Behandlung von **Verdauungsstörungen** und **Sodbrennen** können die Resorption von Vocabria-Tabletten in Ihren Körper stoppen und Vocabria weniger wirksam machen. Nehmen Sie 2 Stunden vor der Einnahme oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tablette **keine Antazida**. Weitere Ratschläge zur Einnahme von säuresenkenden Arzneimitteln (Antazida) zusammen mit Vocabria-Tabletten erhalten Sie von Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Vocabria eingenommen haben als Sie sollten Wenn Sie zu viele Vocabria-Tabletten eingenommen haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Zeigen Sie Ihnen, falls möglich, die Flasche mit den Vocabria-Tabletten.

Wenn Sie die Einnahme von Vocabria vergessen

Wenn Sie dies innerhalb von 12 Stunden ab der Uhrzeit, zu der Sie Vocabria normalerweise einnehmen, bemerken, nehmen Sie die vergessene Tablette so schnell wie möglich ein. Wenn Sie es nach 12 Stunden bemerken, überspringen Sie diese Dosis und nehmen die nächste Dosis wie gewohnt ein.

→ Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich weniger als 4 Stunden nach der Einnahme von Vocabria erbrechen, nehmen Sie eine weitere Tablette ein. Wenn Sie sich mehr als 4 Stunden nach der Einnahme von Vocabria erbrechen, müssen Sie bis zur nächsten geplanten Dosis keine weitere Tablette einnehmen.

Brechen Sie die Einnahme von Vocabria ohne Anordnung Ihres Arztes nicht ab

Nehmen Sie Vocabria solange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Einnahme nicht ab, bis Ihr Arzt Ihnen dazu rät.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Kopfschmerzen
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber).

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Depression
- Angst
- abnorme Träume
- Schlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Erbrechen

- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwäche (*Asthenie*)
- Allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*)
- Gewichtszunahme.

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen:

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

Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Bluttest auftreten können

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

Welche anderen Nebenwirkungen sind möglich?

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

Allergische Reaktionen

Vocabria enthält Cabotegravir, einen Integrase-Inhibitor. Andere Integrase-Inhibitoren können eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen, bekannt als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktionen*), dies wurde jedoch mit Vocabria nicht beobachtet.

Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautausschlag
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- Erschöpfung (*Fatigue*)
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), die zu Atemnot führen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- → Suchen Sie umgehend einen Arzt auf. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Ihre Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Sie auch dazu anweisen, Vocabria abzusetzen.

Pankreatitis

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

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

Symptome einer Infektion und Entzündung

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

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

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

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

Zu den Symptomen können folgende zählen:

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

Wenn Sie Symptome einer Infektion und Entzündung bekommen oder eines der oben genannten Symptome bemerken:

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in <u>Anhang V</u> aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie sind Vocabria-Tabletten aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis nach "Verwendbar bis" bzw. "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vocabria enthält

Der Wirkstoff ist Cabotegravir. Jede Tablette enthält 30 mg Cabotegravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat

<u>Tablettenüberzug</u> Hypromellose (E464) Titandioxid (E171) Macrogol (E1521)

Wie Vocabria aussieht und Inhalt der Packung

Vocabria Filmtabletten sind weiße, ovale Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung "SV CTV" versehen sind.

Die Filmtabletten sind in Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen verpackt.

Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: +359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Eesti

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: +370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft. Tel.: +36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: +356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: +372 6676 900 estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: +385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Tηλ: +357 22 397000 gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: +371 67312687

lv-epasts@gsk.com

GlaxoSmithKline AS Tlf: +47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: +4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: +386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: +421 (0)2 48 26 11 11 recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: +358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.