VOCABRIA

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vocabria 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat cabotegravirnatrium overeenkomend met 30 mg cabotegravir.

Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Vóór het starten van Vocabria moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zorgvuldig de patiënten selecteren die instemmen met het benodigde injectieschema voor maandelijkse toediening of toediening om de 2 maanden en moeten zij patiënten hebben geïnformeerd over het belang van het zich houden aan de geplande toedieningsbezoeken om de virale suppressie in stand te helpen houden en om het risico op 'virale rebound' en mogelijke ontwikkeling van resistentie te verlagen vanwege gemiste doses (zie rubriek 4.4).

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

Dosering

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

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

Tabel 1 Aanbevolen doseringsschema

	ORALE 'LEAD-IN'
Geneesmiddel	**Tijdens maand 1**
Vocabria	30 mg eenmaal daags
Rilpivirine	25 mg eenmaal daags

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

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

Gemiste doses

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

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

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

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

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

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Baselinefactoren in verband met virologisch falen

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

Ernstige bijwerkingen van de huid

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

Patiënten moeten op het moment van voorschrijven worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen, en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet onmiddellijk gestopt worden met het gebruik van cabotegravir en moet een alternatieve behandeling overwogen worden (indien van toepassing). Als de patiënt bij het gebruik van cabotegravir een ernstige reactie zoals SJS of TEN ontwikkeld heeft, mag bij die patiënt nooit opnieuw gestart worden met een behandeling met cabotegravir.

Overgevoeligheidsreacties

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

Hepatotoxiciteit

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

Co-infectie met HBV/HCV

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

Interacties met geneesmiddelen

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

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

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en die een ernstige immuundeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* – CART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen en ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken. Dergelijke reacties zijn meestal waargenomen in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingssymptomen moeten worden beoordeeld en indien nodig moet een behandeling worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunreconstitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

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

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van cabotegravir

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

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

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

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

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

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

Tabel 2 Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)**	**Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening**
Antiretrovirale geneesmiddelen tegen hiv-1		
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_T ↔ 0%	Etravirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van de Vocabria-tabletten nodig.
Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_T ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_T ↓ 8%	Rilpivirine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing van de Vocabria-tabletten nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met rilpivirine.
Anticonvulsiva		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenytoïne Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabole inductoren kunnen de plasmaconcentraties van cabotegravir significant verlagen, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Antacida		
Antacida (bijv. magnesium, aluminium of calcium)	Cabotegravir ↓	De gelijktijdige toediening van antacidasupplementen kan de orale absorptie van cabotegravir verlagen en is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen antacida die polyvalente kationen bevatten ten minste 2 uur voor of 4 uur na oraal Vocabria toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van cabotegravir significant. Dit leidt waarschijnlijk tot verlies van therapeutisch effect. Doseringsaanbevelingen voor de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine zijn niet vastgesteld en de gelijktijdige toediening van Vocabria met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine kan de plasmaconcentraties van cabotegravir significant verlagen, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% C_T ↓ 26%	Rifabutine veranderde de plasmaconcentratie van cabotegravir niet significant. Er is geen dosisaanpassing nodig. Voorafgaand aan de start van de behandeling met oraal cabotegravir moet de voorschrijfinformatie voor cabotegravir injectie worden geraadpleegd met betrekking tot gelijktijdig gebruik met rifabutine.
Orale anticonceptiemiddelen		
Ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% C_T ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_T ↑ 7%	Cabotegravir veranderde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol en levonorgestrel niet significant in klinisch relevante mate. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Vocabria-tabletten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn en pyrexie[4].
De ernstige bijwerkingen van de huid SJS en TEN zijn gemeld in verband met toediening van cabotegravir (zie rubriek 4.4).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

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

Tabel 3 Samenvattende tabel van bijwerkingen[1]

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

[1] De frequentie van vastgestelde bijwerkingen is gebaseerd op alle keren dat de bijwerkingen gemeld zijn en is niet beperkt tot de bijwerkingen waarvan de onderzoeker het ten minste mogelijk acht dat ze verband houden met de behandeling.
[2] Abdominale pijn omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: bovenbuikpijn.
[3] Rash omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: rash, rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash vlekkerig, rash maculo-papulair, rash morbilliform, rash papulair, rash pruritus.
[4] Pyrexie omvat de volgende gegroepeerde MedDRA-voorkeurstermen: het heet hebben, lichaamstemperatuur verhoogd.
* Zie rubriek 4.4.

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

1,0 kg.

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

gegevens beschikbaar bij patiënten met hiv-2.

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen

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

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

Patiënten met virologische suppressie (stabiel op eerdere ARV-behandeling gedurende ten minste 6 maanden)
In ATLAS werden 616 met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren proefpersonen (hiv-1-RNA < 50 kopieën per ml) met virologische suppressie (gedurende ten minste 6 maanden) gerandomiseerd (1:1) en kregen de behandeling met cabotegravir plus rilpivirine of bleven de CAR-behandeling gebruiken. Proefpersonen die gerandomiseerd waren om de behandeling met cabotegravir plus rilpivirine te krijgen startten de behandeling met de orale 'lead-in'-dosis met dagelijks één tablet cabotegravir van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg gedurende ten minste 4 weken gevolgd door behandeling met cabotegravir als injectie (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) plus rilpivirine als injectie

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

Gepoolde gegevens
Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen in de gepoolde analyse voor de groep met cabotegravir plus rilpivirine 38 jaar, was 27% vrouw, was 27% niet wit, was 1% ≥ 65 jaar en had 7% een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm^3; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

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

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

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

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

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

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.
† Omvat proefpersonen die zijn gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid, gestopt maar geen suppressie.
N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep, BI = betrouwbaarheidsinterval, CAR = huidige antivirale behandeling.
Tabel 5 Percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml in week 48 voor belangrijkste baselinefactoren (snapshot-uitkomsten).

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

BMI = *body mass index*
PI = proteaseremmer
INI = integraseremmer
NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

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

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

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

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

Toediening om de 2 maanden
Patiënten met virologische suppressie (stabiel op eerdere ARV-behandeling gedurende ten minste 6 maanden)
De werkzaamheid en veiligheid van de cabotegravir-injectie elke 2 maanden is beoordeeld in één gerandomiseerd, multicentrisch, open-label, fase III-, non-inferioriteitsonderzoek met parallelle groepen, ATLAS-2M (207966). De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle proefpersonen hun bezoek in week 48 hadden afgerond of het onderzoek voortijdig hadden beëindigd.

In ATLAS-2M werden 1045 met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren proefpersonen met virologische suppressie gerandomiseerd (1:1) en kregen zij een behandeling met injecties met cabotegravir plus rilpivirine toegediend ofwel om de 2 maanden, ofwel maandelijks. Proefpersonen die in eerste instantie niet behandeld werden met cabotegravir/rilpivirine kregen gedurende ten minste 4 weken een orale 'lead-in'-behandeling die bestond uit dagelijks één tablet cabotegravir van 30 mg plus één tablet rilpivirine van 25 mg. Proefpersonen die gerandomiseerd waren voor het krijgen van

maandelijkse cabotegravir-injecties (maand 1: injectie van 600 mg, vanaf maand 2: injectie van 400 mg) en injecties rilpivirine (maand 1: injectie van 900 mg, vanaf maand 2: injectie van 600 mg), werden gedurende nog eens 44 weken behandeld. Proefpersonen die gerandomiseerd waren voor het krijgen van cabotegravir-injecties om de 2 maanden (injectie van 600 mg in maand 1, 2, 4 en elke 2 maanden daarna) en injecties rilpivirine (injectie van 900 mg in maand 1, 2, 4 en elke 2 maanden daarna), werden gedurende nog eens 44 weken behandeld. Voorafgaand aan randomisatie kreeg respectievelijk 63%, 13% en 24% van de proefpersonen cabotegravir plus rilpivirine gedurende 0 weken, 1 tot 24 weken en > 24 weken.

Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen 42 jaar, was 27% vrouw, was 27% niet wit, was 4% ≥ 65 jaar en had 6% een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm^3; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.
Het primaire eindpunt van ATLAS-2M was het percentage proefpersonen met hiv-1-RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml in week 48 (snapshot-algoritme voor de ITT-E-populatie).

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

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

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

* Aangepast aan stratificatiefactoren op baseline.
† Omvat proefpersonen die zijn gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid, gestopt maar geen suppressie.
N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep, BI = betrouwbaarheidsinterval, CAR = huidige antivirale behandeling.

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

Baselinefactoren		Aantal hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml/totaal beoordeeld (%)	
		Toediening om de 2 maanden (Q8W)	**Maandelijkse toediening (Q4W)**
CD4+-celtelling op baseline (cellen/mm^3)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 tot < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geslacht	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Vrouw	5/137 (3,5)	0/143
Etnische afkomst	Wit	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Niet wit	4/152 (2,6)	0/130
	Zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	4/101 (4,0)	0/90
	Niet zwart Afrikaans en Afro-Amerikaans	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Leeftijd (jaar)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 tot < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Eerdere blootstelling aan CAB/RPV	Geen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 weken	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 weken	1/126 (0,8)	0/128

BMI = *body mass index*

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

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

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

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

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

Tabel 8 Virologische uitkomsten per aanwezigheid van belangrijkste baselinefactoren voor rilpivirineresistentiemutaties, subtype A6/A1[1] en BMI ≥ 30 kg/m^2

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

[1] hiv-1-subtype A1 of A6, classificatie op grond van 'Los Alamos National Library'-panel uit de 'HIV Sequence'-database (juni 2020)
[2] Op grond van het snapshot-algoritme van de FDA van RNA < 50 kopieën/ml na 48 weken voor ATLAS, na 124 weken voor FLAIR, na 152 weken voor ATLAS-2M.
[3] Gedefinieerd als twee opeenvolgende metingen van hiv-RNA ≥ 200 kopieën/ml.
[4] Positieve voorspellende waarde (*Positive Predictive Value*, PPV) < 2%; Negatieve voorspellende waarde (*Negative Predictive Value,* NPV) 98,5%; gevoeligheid 34,8%; specificiteit 71,9%
[5] PPV 19,3%; NPV 99,1%; gevoeligheid 47,8%; specificiteit 96,7%
[6] Analysedataset met alle niet-ontbrekende covariabelen voor baselinefactoren (op een totaal van 1651 personen)

Bij patiënten met ten minste twee van deze risicofactoren was het aandeel proefpersonen met een CVF hoger dan waargenomen bij patiënten met geen of één risicofactor, waarbij CVF werd geïdentificeerd bij 6/24 patiënten [25,0%, 95%-BI (9,8%, 46,7%)] behandeld met het tweemaandelijkse doseringsschema en 5/33 patiënten [15.2%, 95%-BI (5.1%, 31.9%)] behandeld met het maandelijkse doseringsschema.

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

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

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

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5e, 95e percentiel)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•u/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Orale 'lead-in'[c]	30 mg eenmaal daags	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

[a] Farmacokinetische parameterwaarden op grond van gepoolde individuele post-hoc-schattingen uit FLAIR en ATLAS van het farmacokinetische populatiemodel voor cabotegravir (n = 581).
[b] tau is toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening.
[c] Farmacokinetische parameters van orale 'lead-in' vertegenwoordigen steady-state.

Absorptie

Cabotegravir wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, met een mediane T_{max} van 3 uur na de dosis voor de formulering als tablet. Met eenmaal daagse toediening wordt de farmacokinetische steady-state binnen 7 dagen bereikt.
Cabotegravir kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. Voedsel vergrootte de mate van absorptie van cabotegravir. De biologische beschikbaarheid van cabotegravir is onafhankelijk van de inhoud van de maaltijd: vetrijke maaltijden verhoogden de $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ van cabotegravir met 14% en verhoogden de C_{max} met 14% in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Deze verhogingen zijn niet klinisch significant.
De absolute biologische beschikbaarheid van cabotegravir is niet vastgesteld.

Distributie

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

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

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

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

Biotransformatie

Cabotegravir wordt primair gemetaboliseerd door UGT1A1 met een minder belangrijke UGT1A9-component. Cabotegravir is de belangrijkste stof die in plasma circuleert en vertegenwoordigt > 90% van totale radiokoolstof in plasma. Na orale toediening bij mensen wordt cabotegravir primair geëlimineerd via metabolisme; de renale eliminatie van onveranderd cabotegravir is laag (< 1% van de dosis). Zevenenveertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden als onveranderd cabotegravir in de feces. Het is niet bekend of dit geheel of gedeeltelijk te wijten is aan niet-geabsorbeerd geneesmiddel of uitscheiding via de galwegen van het glucuronideconjugaat. Dit kan verder worden afgebroken voor de vorming van het moedermolecuul in het darmlumen. Cabotegravir werd waargenomen in duodenale galmonsters. De glucuronidemetaboliet was ook aanwezig in een aantal, maar niet alle, duodenale galmonsters. Zevenentwintig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als een glucuronidemetaboliet (75% van de urineradioactiviteit, 20% van de totale dosis).

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

Eliminatie

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

Polymorfismen
In een meta-analyse van onderzoeken naar gezonde en naar met hiv geïnfecteerde proefpersonen hadden proefpersonen met UGT1A1-genotypen die zorgen voor een slechte metabolisering van cabotegravir een 1,3- tot 1,5-voudige gemiddelde toename van de AUC, C_{max} en C_{tau} van steady-

state cabotegravir in vergelijking met proefpersonen met genotypen die gepaard gaan met normale metabolisering via UGT1A1. Deze verschillen worden niet gezien als klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor proefpersonen met UGT1A1-polymorfismen.

Bijzondere patiëntenpopulaties

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

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

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

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

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

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

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

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

		Geometrisch gemiddelde (5e, 95e percentiel)[a]		
Doseringsfase	**Doseringsschema**	**$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•u/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**C_{tau} (µg/ml)**
Orale 'lead-in'[c]	30 mg eenmaal daags	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

[a] Farmacokinetische parameterwaarden waren gebaseerd op individuele post-hoc-schattingen uit farmacokinetische populatiemodellen voor zowel een populatie van met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (n=147) met een lichaamsgewicht van 35,2-98,5 kg als een populatie van niet met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (n=62) met een lichaamsgewicht van 39,9-167 kg.
[b] tau is toedieningsinterval: 24 uur voor orale toediening.
[c] Farmacokinetische parameterwaarden van orale 'lead-in' vertegenwoordigen steady-state.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

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

Onderzoeken naar reproductietoxicologie

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

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

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

Toxiciteit bij herhaalde doses

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Tabletomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/20/1481/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2020
Datum van laatste verlenging: 14 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

14 augustus 2025 (versie 13)

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