▼ 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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

400mg

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Polysorbat 20 (E 432) in 2 ml.

600mg

Jede Durchstechflasche enthält 60 mg Polysorbat 20 (E 432) 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 und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (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.

Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion 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).

Der Facharzt und der Patient können entscheiden, entweder die Cabotegravir-Tabletten in einer oralen Einleitungsphase vor Beginn der Cabotegravir-Injektion anzuwenden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir zu beurteilen (siehe Tabelle 1) oder die Therapie direkt mit den Cabotegravir-Injektionen zu beginnen (siehe Tabelle 2 für die monatliche und Tabelle 3 für die zweimonatliche Dosierungsempfehlung).

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Orale Einleitungsphase („oral lead-in")

Bei Start mit einer oralen Einleitungsphase sollten die Cabotegravir-Tabletten zusammen mit den Rilpivirin-Tabletten 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).

Tabelle 1: Dosierungsschema für die orale Einleitungsphase

	ORALE EINLEITUNGSPHASE
Arzneimittel	**Während des ersten Monats (mindestens 28 Tage), gefolgt von der Initiierungsphase[a]**
Cabotegravir	30 mg einmal täglich
Rilpivirin	25 mg einmal täglich

[a] siehe Tabelle 2 für das monatliche Injektions-Dosierungsschema und Tabelle 3 für das zweimonatliche Injektions-Dosierungsschema

Monatliche Dosierung

Initiierungsphase (600 mg, entspricht einer 3 ml-Dosis)
Am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase („oral lead-in") ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion 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 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 2: Empfohlene Dosierung während des monatlichen intramuskulären Dosierungsschemas

	INITIIERUNGSPHASE	ERHALTUNGSPHASE
Arzneimittel	**Therapiebeginn mit der Injektion am letzten Tag entweder der bestehenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet)**	**Einen Monat nach der Initiierungsphase und anschließend monatlich**
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirin	900 mg	600 mg

Dosierung alle 2 Monate

Initiierungsphase – Monatliche Injektionen (600 mg)
Am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase („oral lead-in") ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion eine intramuskuläre Injektion von 600 mg.

Einen Monat später 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 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 3: Empfohlene Dosierung während des zweimonatlichen intramuskulären Dosierungsschemas

	INITIIERUNGSPHASE	ERHALTUNGSPHASE
Arzneimittel	**Therapiebeginn mit der Injektion am letzten Tag entweder der bestehenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet). Einen Monat später sollte eine zweite Initiierungsinjektion erfolgen.**	**Zwei Monate nach der letzten Injektion der Initiierungsphase und anschließend alle zwei Monate**
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	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. Siehe Tabellen 4 und 5 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

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) eingenommen werden, um bis zu 2 aufeinanderfolgende monatliche Injektionen zu überbrücken. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1. 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 4 empfohlen.

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungstherapie („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. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven ART (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte 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 5 empfohlen.

Tabelle 5: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungstherapie („oral bridging") für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

Versäumte Injektionen	Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)
Injektion 2	≤ 2 Monate	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase 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 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).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance ≥ 60 bis < 90 ml/min), moderater (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder

schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 15 bis < 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 unter 12 Jahren und bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg 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.

Eine Anleitung für die Anwendung ist unter „Hinweise zur Handhabung" in der Packungsbeilage zu finden. Diese Hinweise sollten bei der Vorbereitung der Injektionssuspension sorgfältig befolgt werden, um ein Austreten der Flüssigkeit zu vermeiden.

Die Vocabria-Injektion muss immer zusammen mit einer Rilpivirin-Injektion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist nicht wichtig.

Bei der Anwendung der Vocabria-Injektion sollte das medizinische 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 multivariate Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m^2. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass virologisches Versagen häufiger auftritt, wenn diese Patienten nach dem zweimonatlichen Dosierungsschema behandelt werden als nach dem monatlichen Dosierungsschema. Bei Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem BMI ≥ 30 kg/m^2 oder HIV-1 Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet.

Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cabotegravir sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Cabotegravir eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cabotegravir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, 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 (siehe Abschnitte 4.2, Absatz „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion“, 4.8 und 5.1).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Vocabria erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen Einleitungsphase angewendet, um Patienten mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren.
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).

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 20 (siehe Abschnitt 2), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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

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 6). 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 6 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „↑" einen Anstieg bedeutet, „↓" eine Abnahme, „↔" keine Veränderung, „AUC" Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}" maximale beobachtete Konzentration und „Cτ" die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Tabelle 6: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 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 ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 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).
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin	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 ↓ AUC ↓ 21 %	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Cabotegravir verringern. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	C_{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 26 %	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 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 ist nicht notwendig.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 – 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Cabotegravir hin.

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 kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Während der Schwangerschaft ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

Cabotegravir ist in Kombination mit Rilpivirin für die Behandlung von HIV-1 indiziert. Aus diesem Grund sollte auch die Fachinformation für Rilpivirin für Empfehlungen hinsichtlich der Anwendung in der Schwangerschaft hinzugezogen werden.

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 nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind 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 waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Fieber[5]. Die schwerwiegenden Hautreaktionen (SCARs) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die für Cabotegravir oder Rilpivirin ermittelt wurden, sind in Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 7: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1]

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression Angst Abnorme Träume Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz Vasovagale Reaktionen (auf Injektionen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz[2] Flatulenz Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag[3]
	Gelegentlich	Urtikaria* Angioödem*
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen[4] und Unbehagen, Knötchen, Induration) Fieber[5]
	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

1 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.

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 Kann in seltenen Fällen zur vorübergehender Gangstörung führen.

5 Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur. Die meisten Fieber-Ereignisse wurden innerhalb einer Woche nach den Injektionen gemeldet.

* Siehe bitte Abschnitt 4.4.

Das allgemeine Sicherheitsprofil zu Woche 96 und Woche 124 der Studie FLAIR stimmte mit dem zu Woche 48 beobachteten Profil überein, ohne dass neue Sicherheitsbefunde ermittelt wurden. In der Verlängerungsphase der Studie FLAIR ergaben sich bei der direkten Initiierung des Vocabria- und Rilpivirin-Injektionsschemas keine neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Wegfall der oralen Einleitungsphase (siehe Abschnitt 5.1).

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 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 Vorgeschichte) in der ATLAS-2M Studie berichtet, für den ein Zusammenhang mit dem Injektionsregime nicht ausgeschlossen werden konnte.

Kinder und Jugendliche

Auf Grundlage von Daten aus den Analysen der MOCHA-Studie (IMPAACT 2017) zu Woche 16 (Kohorte 1C, n = 30) und Woche 24 (Kohorte 2, n = 144) wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen identifiziert.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

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-Inhibitoren, 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 2,8–8,4) 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 biologischen Cut-Off und reichte von 2,4 bis 15. Fünf der 6 Patienten mit einer Rilpivirin-Resistenz assoziierten Substitution hatten auch Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (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-Substituti-

on 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

Erwachsene

Die Wirksamkeit von Cabotegravir 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 INSTI-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 Cabotegravir plus Rilpivirin zu erhalten oder auf ihrer aktuellen ART (*current antiretroviral regimen* = CAR) zu verbleiben. Die Patienten, die zu Cabotegravir plus Rilpivirin randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Cabotegravir-Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit der Cabotegravir-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 Cabotegravir plus Rilpivirin oder verblieben auf ihrem CAR. Die Patienten, die zu Cabotegravir plus Rilpivirin randomisiert wurden, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsphase mit einer 30 mg Cabotegravir-Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit der Cabotegravir-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 Cabotegravir plus Rilpivirin bei 38 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-kaukasisch, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine Anzahl von $CD4^+$-Zellen von weniger als 350 Zellen/mm^3. 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 Cabotegravir plus Rilpivirin gegenüber CAR nicht unterlegen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (1,9 % bzw. 1,7 %) im Plasma in Woche 48 aufwiesen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz der gepoolten Analyse zwischen Cabotegravir 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 8 und 9 aufgeführt.

Tabelle 8: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien FLAIR und ATLAS zu Woche 48 (Snapshot-Analyse)

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	Cabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 283	Cabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 308	Cabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 591
HIV-1-RNA ≥ 50 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; 2,5)		0,2 (-1,4; 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)	
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)

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	Cabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 283	Cabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 308	Cabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 591
Gründe						
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.

† 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 9: 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	
		Cabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Baseline $CD4^+$ (Zellen/mm^3)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 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 Zugehörigkeit	Kaukasisch	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Schwarz/afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatisch/andere	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)
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.

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

FLAIR Woche 124 – Therapiestart direkt mit der Injektion vs. orale Einleitungsphase
In der FLAIR-Studie wurden zu Woche 124 die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten beurteilt, die sich in der Verlängerungsphase (zu Woche 100) für eine Umstellung von Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin auf Cabotegravir plus Rilpivirin entschieden hatten. Den Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, mit oder ohne orale Einleitungsphase zu wechseln, wodurch eine Gruppe mit oraler Einleitungsphase („Oral Lead-in" (OLI)-Gruppe) (n = 121) und eine Gruppe, die direkt mit den Injektionen begann („Direct to Injection" (DTI)-Gruppe) (n = 111), gebildet wurde.

Zu Woche 124 lag der Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml bei 0,8 % für die Gruppe mit oraler Einleitungsphase bzw. 0,9 % für die Gruppe, die direkt mit den Injektionen begann. Der Anteil an virologischer Supression (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) war in beiden Gruppen vergleichbar und lag bei 93,4 % (OLI) bzw. 99,1 % (DTI).

Dosierung alle 2 Monate
Virologisch supprimierte Patienten (seit mindestens 6 Monaten auf stabiler ART)
Die Wirksamkeit und Sicherheit der alle 2 Monate angewendeten Cabotegravir-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 1.045 mit HIV-1 infizierte, ART vorbehandelte, virologisch supprimierte Patienten randomisiert (1:1), die ein zweimonatliches oder monatliches Schema mit Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionen erhielten. Teilnehmer, die zu Baseline noch keine Cabotegravir+Rilpivirin-Behandlung erhalten hatten, erhielten eine orale Einleitungsphase bestehend aus einer 30 mg Cabotegravir-Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen. Teilnehmer, die zu den monatlichen Cabotegravir-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 Cabotegravir-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 Cabotegravir 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-kaukasisch, 4 % waren ≥ 65 Jahre alt und 6 % hatten eine $CD4^+$-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm^3. 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 Kopien/ml im Plasma zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

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

Tabelle 10: 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 ≥ 50 Kopien/ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlungsdifferenz in % (95 % KI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
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.
† 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 11: 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 Kopien/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)

Baseline-Faktoren		Anzahl Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)	
		Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	Monatliche Dosierung (Q4W)
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-kaukasisch	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 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 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.

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 96 waren vergleichbar mit den Ergebnissen des primären Endpunkts in Woche 48. Die zweimonatliche Gabe der Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionen ist der monatlichen Cabotegravir- und Rilpivirin-Gabe nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 96 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich (n = 522) und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich (n = 523) betrug 2,1 % bzw. 1,1 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,0; 95 %-KI: -0,6; 2,5]). Der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 96 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich betrug 91 % bzw. 90,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [0,8; 95 %-KI: -2,8; 4,3]).

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 152 waren vergleichbar mit den Ergebnissen des primären Endpunkts in Woche 48 und in Woche 96. Die zweimonatliche Gabe der Cabotegravir- und Rilpivirin-Injektionen ist der monatlichen Cabotegravir- und Rilpivirin-Gabe nicht unterlegen. In der ITT-Analyse betrug der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 152 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich (n = 522) und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich (n = 523) 2,7 % bzw. 1,0 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,7; 95 %-KI: 0,1; 3,3]). In der ITT-Analyse betrug der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 152 unter Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und Cabotegravir plus Rilpivirin monatlich 87 % bzw. 86 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Cabotegravir plus Rilpivirin zweimonatlich und monatlich [1,5; 95 %-KI: -2,6; 5,6]).

Post-hoc-Analysen
Multivariate Analysen der gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS über 96 Wochen, FLAIR über 124 Wochen und ATLAS-2M über 152 Wochen) untersuchten den Einfluss verschiedener Faktoren auf das CVF-Risiko. Die Analyse der Baselinefaktoren (Baseline Factors Analysis, BFA) untersuchte die Virus- und Patientencharakteristika zu Baseline und das Dosierungsschema; die multivariate Analyse (MVA) umfasste Faktoren zu Baseline und prognostizierte Arzneimittelkonzentrationen im Plasma nach Einschluss auf CVF unter Verwendung einer Regressionsanalyse mit Variablenselektion. Nach insgesamt 4.291 Patientenjahren betrug die nicht adjustierte CVF-Inzidenzrate 0,54 pro 100 Patientenjahre; es wurden 23 Fälle von CVF berichtet (1,4 % von 1.651 Patienten in diesen Studien).

Die BFA zeigte, dass Rilpivirin-Resistenzmutationen (Inzidenzratenverhältnis IRR = 21,65; p < 0,0001), HIV-1-Subtyp A6/A1 (IRR = 12,87; p < 0,0001) und Body-Mass-Index (IRR = 1,09 pro Einheitsanstieg; p = 0,04; IRR = 3,97 von ≥ 30 kg/m^2; p = 0,01) mit CVF assoziiert waren. Andere Variablen wie die Dosierung Q4W oder Q8W, das weibliche Geschlecht oder CAB/INSTI-Resistenzmutationen waren nicht mit dem Auftreten eines CVF assoziiert. Eine Kombination von mindestens 2 der folgenden relevanten Baseline-Faktoren war mit einem erhöhten CVF-Risiko verbunden: Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m^2 (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Virologisches Ansprechen nach Vorhandensein relevanter Baseline-Faktoren (Rilpivirin-Resistenzmutationen, Subtyp A6/A1[1] und BMI ≥ 30 kg/m²)

Baseline-Faktoren (Anzahl)	Virologisches Ansprechen (%)[2]	Bestätigtes virologisches Versagen, CVF (%)[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]
GESAMT (95 % Konfidenzintervall)	1.231/1.431 (86,0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1.431 (1,6)[6] (1,0 %; 2,4 %)

1 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 in Woche 48 für ATLAS, in Woche 124 für FLAIR, in Woche 152 für ATLAS-2M.

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

4 Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 2 %; negativer prädiktiver Wert (NPV) 98,5 %; Sensitivität 34,8 %; Spezifität 71,9 %

5 PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; Sensitivität 47,8 %; Spezifität 96,7 %

6 Analyse-Datensatz mit allen nicht fehlenden Kovariaten für die Baselinefaktoren (von insgesamt 1.651 Patienten).

Der Anteil der Patienten mit CVF war bei den Patienten mit mindestens zwei dieser Risikofaktoren höher als bei Patienten mit keinem oder nur einem Risikofaktor; dabei trat ein CVF bei 6 von 24 Patienten [25,0 %, 95 %-KI (9,8 %; 46,7 %)] mit der zweimonatlichen Injektion und bei 5 von 33 Patienten mit der monatlichen Injektion auf [15,2 %, 95 %-KI (5,1 %; 31,9 %)].

Orale Überbrückungstherapie mit anderen ART
In einer retrospektiven Analyse gepoolter Daten aus 3 klinischen Studien (FLAIR, ATLAS-2M und LATTE-2/Studie 200056) waren 29 Patienten eingeschlossen, die eine orale Überbrückungstherapie für eine durchschnittliche Dauer von 59 Tagen (25. und 75. Perzentile 53-135) mit einer anderen ART als Cabotegravir plus Rilpivirin (alternative orale Überbrückungstherapie) während der Behandlung mit intramuskulären (i.m.) langwirksamen (LA) Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionen erhielten. Das mediane Alter der Patienten betrug 32 Jahre, 14 % davon waren weiblich, 31 % waren nicht-kaukasisch, 97 % erhielten ein Integrase-Inhibitor (INI)-basiertes Regime als alternative orale Überbrückungstherapie, 41 % erhielten einen NNRTI als Teil ihrer alternativen oralen Überbrückungstherapie (einschließlich Rilpivirin bei 11 von 12 Fällen) und 62 % erhielten einen NRTI. Drei Patienten brachen die Behandlung während oder kurz nach der oralen Überbrückungsphase aufgrund von nicht-sicherheitsrelevanten Gründen ab. Bei der Mehrheit (≥ 96 %) der Patienten konnte die virale Suppression (Plasma HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) aufrechterhalten werden. Während der Überbrückung mit einer alternativen oralen Überbrückungstherapie und während der Phase nach der alternativen oralen Überbrückungstherapie (bis zu 2 Injektionen mit Cabotegravir plus Rilpivirin nach der oralen Überbrückung) wurden keine Fälle von CVF (Plasma HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml) beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) von langwirksamen injizierbaren Cabotegravir in Kombination mit langwirksamen Rilpivirin bei Jugendlichen wurde in einer laufenden multizentrischen, offenen, nicht-vergleichenden Phase-I/II Studie, MOCHA (IMPAACT 2017), bewertet.

In Kohorte 2 dieser Studie setzten 144 virologisch supprimierte Jugendliche ihr vor der Studie begonnenes cART-Regime ab und erhielten mindestens 4 Wochen lang einmal täglich eine 30 mg Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg Rilpivirin-Tablette, gefolgt von zweimonatlichen intramuskulären Cabotegravir-Injektionen (Monate 1 und 2: 600 mg und danach 600 mg alle 2 Monate) und intramuskulären Rilpivirin-Injektionen (Monate 1 und 2: 900 mg und danach 900 mg alle 2 Monate).

Zu Beginn der Studie betrug das mediane Alter der Teilnehmer 15,0 Jahre, das mediane Gewicht 48,5 kg (Bereich: 35,2 bis 100,9), der mediane BMI 19,5 kg/m² (Bereich: 16,0 bis 34,3), 51,4 % waren weiblich, 98,6 % waren nicht-kaukasisch, und 4 Teilnehmer hatten eine $CD4^+$-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm³.

Die antivirale Aktivität wurde als sekundäres Ziel bewertet, wobei 139 der 144 Teilnehmer (96,5 %) (Snapshot-Algorithmus) zu Woche 24 virologisch supprimiert blieben (Plasma-HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für die Cabotegravir-Filmtabletten und -Depot-Injektionssuspension 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. Siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

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 13: Pharmakokinetische Parameter nach der oralen Einnahme von Cabotegravir einmal täglich sowie nach der Initiierungsphase und den monatlichen und zweimonatlichen intramuskulären Folgeinjektionen bei erwachsenen Teilnehmern

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Orale Einleitungsphase („oral lead-in")[c]	30 mg einmal täglich	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Initiierungsphase[d]	600 mg i.m. Anfangsdosis	1.591 (714; 3.245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Monatliche Injektion[e]	400 mg i.m. monatlich	2.415 (1.494; 3.645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injektion alle 2 Monate[e]	600 mg i.m. alle 2 Monate	3.764 (2.431; 5.857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

a 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 die monatliche und 2 Monate für die zweimonatlichen i.m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.

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

d Die anfänglichen C_{max}-Injektionswerte spiegeln primär die orale Dosierung wider, da die Initiierungsinjektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Die $AUC_{(0\text{-}tau)}$- und C_{tau}-Werte spiegeln hingegen die Injektionsphase wider. Ohne orale Einleitungsphase (DTI n = 110) lag der beobachtete geometrische Mittelwert (5., 95. Perzentile) von CAB C_{max} (1 Woche nach der Initiierungsinjektion) bei 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) und von CAB C_{tau} bei 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

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

In vitro war Cabotegravir kein Substrat des Organo-Anionen-Transporter-Polypeptids (OATP) 1B1, OATP2B1, 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 (Kreatinin-Clearance ≥ 15 bis < 30 ml/min und ohne Dialyse) und entsprechenden gesunden Teilnehmern beobachtet. Für Patienten mit leichter, moderater oder 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.

Schwangerschaft
Die Pharmakokinetik von Cabotegravir wurde in einer Teilgruppe von 75 Teilnehmerinnen der offenen Verlängerungsphase der Studie HPTN-084 untersucht, die während der Schwangerschaft weiterhin Cabotegravir-Injektionen zur Prävention erhielten. Die gesamten Cabotegravir-Talspiegelkonzentrationen waren im zweiten Trimenon um 31 % und im dritten Trimenon um 41 % vermindert im Vergleich zu den Werten vor der Schwangerschaft (siehe Tabelle 14). Die Reduktionen der ungebundenen Cabotegravir-Talspiegelkonzentrationen von 10 % im zweiten Trimenon und 13 % im dritten Trimenon waren jedoch statistisch nicht signifikant. Daher werden die Expositionsveränderungen während der Schwangerschaft als klinisch nicht relevant erachtet.

Tabelle 14: Pharmakokinetische Parameter von Cabotegravir nach zweimonatlichen intramuskulären Injektionen während der Schwangerschaft

Parameter[a]	Vor der Schwangerschaft (N = 75)	Erstes Trimenon (N = 74)	Zweites Trimenon (N = 75)	Drittes Trimenon (N = 72)
C_{tau}, gesamt (µg/ml)	2,61 (1,70; 3,73)	2,44 (1,60; 3,78)	1,79 (1,19; 2,60)	1,55 (1,10; 2,22)

Parameter[a]	Vor der Schwangerschaft (N = 75)	Erstes Trimenon (N = 74)	Zweites Trimenon (N = 75)	Drittes Trimenon (N = 72)
C_{tau}, ungebunden (ng/ml)	4,09 (2,54; 6,75)	4,41 (2,59; 7,46)	3,67 (2,33; 5,91)	3,60 (1,97; 6,51)

[a] Die Cabotegravir-Konzentrationen basieren auf beobachteten Daten aus der offenen Verlängerungsphase der Studie HPTN-084 bei nicht HIV-1 infizierten schwangeren Frauen und sind als geometrischer Mittelwert (10. und 90. Perzentil) dargestellt.

Kinder und Jugendliche

Populationspharmakokinetische Analysen aus dem Entwicklungsprogramm von Cabotegravir ergaben keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Cabotegravir-Exposition zwischen jugendlichen Teilnehmern (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und HIV-1-infizierten und nicht-infizierten Erwachsenen. Daher ist für Jugendliche mit einem Gewicht von ≥ 35 kg keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Einnahme von Cabotegravir einmal täglich sowie nach der Initiierungsphase und den monatlichen und zweimonatlichen intramuskulären Folgeinjektionen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (≥ 35 kg)

Dosierphase	Dosierungsschema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Orale Einleitungsphase („oral lead-in")[c]	30 mg einmal täglich	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Initiierungsphase[d]	600 mg i.m. Anfangsdosis	2.085 (1.056; 4.259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Monatliche Injektion[e]	400 mg i.m. monatlich	3.416 (2.303; 5.109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Injektion alle 2 Monate[e]	600 mg i.m. alle 2 Monate	5.184 (3.511; 7.677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

[a] Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen *Post-hoc*-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für die sowohl HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 147) mit einem Gewicht von 35,2 – 98,5 kg als auch für die nicht-HIV-1-infizierte jugendliche Population (n = 62) mit einem Gewicht von 39,9 – 167 kg.

[b] „tau" ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die orale Einnahme, 1 Monat für die Initiierungsinjektion und monatliche i.m. Injektionen und 2 Monate für die zweimonatlichen i.m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.

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

[d] Die anfänglichen C_{max}-Werte spiegeln primär die orale Dosierung wider, da die Initiierungsinjektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Die $AUC_{(0\text{-}tau)}$- und C_{tau}-Werte spiegeln hingegen die Initiierungsinjektion wider.

[e] Die pharmakokinetischen Parameterwerte stellen den Steady-State dar.

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 (E 421)
Polysorbat 20 (E 432)
Macrogol (E 1521)
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

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 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

Nicht einfrieren.

Suspension in einer Spritze

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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: 17. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Tel.: 0800 4 52 96 22
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com

A1A_1CF102
A1A_183142