

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOCABRIA 30 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir tablet, 30 mg kabotegravir eşdeğer 31,62 mg kabotegravir sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sıgır sütü) 155 mg/tablet

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet (tablet).

Bir tarafında 'SV CTV' baskısı olan beyaz, oval (yaklaşık 0,8 x 14,3 mm) film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VOCABRIA tablet, geçmişte NNRTI ve INI sınıfından ajanlarla tedavi başarısızlığı öyküsü olmayan ve stabil bir antiretroviral rejimde virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) ve kabotegravir veya rilpivirine karşı bilinen veya şüpheli direnci olmayan (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1) yetişkinlerde İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonunun kısa süreli tedavisi için aşağıdaki durumlarda rilpivirin tablet ile kombinasyon halinde endikedir:

- Uzun etkili kabotegravir enjeksiyonu artı uzun etkili rilpivirin enjeksiyonu yapılmadan önce VOCABRIA ve rilpivirinin tolere edilebilirliğini değerlendirmek için oral başlangıç dönemi.
- Kabotegravir enjeksiyonu artı rilpivirin enjeksiyonu olarak planlanan dozu kaçırarak yetişkinler için oral tedavi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VOCABRIA, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir.

VOCABRIA tablet, rilpivirin tabletleri ile kombinasyon halinde HIV'in kısa süreli tedavisi için endikedir, bu nedenle, önerilen rilpivirin dozu için rilpivirin tabletleri ile ilgili kullanma talimatına başvurulmalıdır.

VOCABRIA'ya başlamadan önce, sağlık mesleği mensupları gereken aylık enjeksiyon takvimine rıza gösteren hastaları dikkatli şekilde seçmiş olmalı ve hastalara viral supresyonun korunmasını ve viral geri tepme riskinin ve kaçırılan dozlarla direnç gelişimi potansiyelinin azaltılmasını sağlamak için planlanan doz uygulaması ziyaretine bağlılığın önemiyle ilgili tavsiyelerde bulunmalıdır.

Hekim ve hasta, kabotegravire tolerabiliteyi değerlendirmek için VOCABRIA enjeksiyonuna başlamadan önce oral başlangıç olarak kabotegravir tablet kullanımına karar verebilir (bkz. Tablo 1) veya doğrudan VOCABRIA enjeksiyonuna başlayabilir (kabotegravir enjeksiyonun kısa ürün bilgisine bakınız).

Pozoloji

Yetişkinler

Oral başlangıç dönemi

Oral başlangıç olarak kullanıldığında, kabotegravir ve rilpivirine tolerabiliteyi değerlendirmek amacıyla yaklaşık bir ay boyunca (en az 28 gün) rilpivirin tablet ile birlikte VOCABRIA tabletleri alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1: Yetişkin Hastalarda Önerilen Doz Çizelgesi

	ORAL BAŞLANGIÇ DÖNEMİ
Tıbbi Ürün	1 ay
VOCABRIA	Günde bir kez 30 mg
Rilpivirin	Günde bir kez 25 mg

Kaçırılan kabotegravir enjeksiyonları için oral dozaj

Bir hasta planlanan enjeksiyon ziyaretini 7 günden fazla kaçıracağını planlıyorsa, oral terapi (günde bir kez bir 30 mg VOCABRIA tablet ve bir 25 mg rilpivirin tablet), en fazla 2 kez birbirini takip eden aylık enjeksiyon ziyaretinin veya bir kez 2 aylık enjeksiyon ziyaretinin yerini almak için kullanılabilir. Diğer tam baskılayıcı antiretroviral tedavilerle (başlıca integras inhibitörü temelli) oral köprüleme üzerine veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). İki aydan uzun oral tedavi sürelerinde, alternatif bir oral rejim önerilmektedir.

Oral tedavinin ilk dozu, aylık enjeksiyonlar alan hastalar için son kabotegravir ve rilpivirin enjeksiyonu dozlarından bir ay (+/- 7 gün) sonra alınmalıdır. 2 ayda bir enjeksiyon alan hastalar için, oral tedavinin ilk dozu son kabotegravir ve rilpivirin enjeksiyonu dozlarından iki ay (+/- 7 gün) sonra alınmalıdır. Enjeksiyon uygulamasına oral doz uygulaması tamamlandığı gün devam edilmelidir.

Kaçırılan dozlar

Hasta, VOCABRIA tabletlerin bir dozunu kaçırsa, sıradaki doz izleyen 12 saat içinde olmadığı sürece, kaçırılan dozu mümkün olan en kısa sürede almalıdır. Eğer sıradaki dozun 12 saat içinde alınması gerekiyorsa, hasta kaçırdığı dozu almamalı ve normal doz programına devam etmelidir.

Hasta VOCABRIA tabletleri aldıktan sonraki 4 saat içinde kusarsa, başka bir VOCABRIA tableti daha almalıdır. Hasta VOCABRIA tabletleri aldıktan itibaren 4 saat geçtikten sonra kusarsa, hastanın sıradaki dozuna kadar başka bir VOCABRIA dozu alması gerekmemektedir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım.

VOCABRIA tablet, yiyeceklerle birlikte veya yiyeceksiz alınabilir. Rilpivirin tablet ile aynı anda alındığında, VOCABRIA tabletleri yemekle birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (CrCL <30 mL/dak ve diyalizde olmayan [bkz. Bölüm 5.2]). Kabotegravir renal replasman tedavisi gören son evre böbrek hastalığı hastalarında incelenmemiştir. Kabotegravir %99'un üzerinde bir oranda proteinlere bağlandığı için, diyalizin kabotegravirin maruziyetini değiştirmesi beklenmemektedir. Kabotegravir renal replasman tedavisi gören bir hastaya uygulanacaksa dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru A veya B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2). Kabotegravir şiddetli karaciğer yetmezliği olan bir hastaya uygulanacaksa dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

VOCABRIA'nın 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez. 65 yaş ve üstü hastalarda kabotegravir kullanımı ile ilgili mevcut veri sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık.

Rifampisin, rifapentin, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin veya fenobarbital ile birlikte eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virolojik başarısızlık ile bağlantılı başlangıç faktörleri

Rejime başlamadan önce, şu başlangıç faktörlerinin en az ikisinin bir kombinasyonunun virolojik başarısızlık riskinde artış ile bağlantılı olabileceğini gösteren çok değişkenli analizler göz önünde bulundurulmalıdır: Eski rilpivirin direnç mutasyonları, HIV-1 alt tipi A6/A1 veya vücut kitle endeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Mevcut veriler, bu hastalar 2 ayda bir doz rejimine göre tedavi edildiğinde aylık doz rejimine kıyasla virolojik başarısızlığın daha sık meydana geldiğini göstermektedir. Tedavi öncesi direnç analizi bulunmayan eksik veya belirsiz tedavi öyküsü olan hastalarda, vücut kitle endeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ veya HIV-1 A6/A1 alt tipi varlığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR)

Hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi cilt reaksiyonları, çok nadiren kabotegravir tedavisi ile ilişkilendirilmiştir.

Reçete edilirken, hastalara belirtiler ve semptomlar hakkında bilgi verilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, kabotegravir derhal kesilmeli ve uygun bir alternatif tedavi düşünülmelidir. Hasta kabotegravir kullanımı sırasında SJS veya TEN gibi ciddi bir reaksiyon geliştirmişse, bu hastada kabotegravir tedavisine hiçbir zaman yeniden başlanmamalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Kabotegravir dahil olmak üzere integras inhibitörleri ile ilişkili olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar döküntü, yapısal özellikle ilgili bulgular ve bazen karaciğer hasarı dahil organ disfonksiyonu ile karakterize edilmiştir. VOCABRIA ve diğer şüpheli tıbbi ürünler, aşırı duyarlılık bulguları veya semptomları (şiddetli döküntü veya ateşin eşlik ettiği döküntü, genel halsizlik, yorgunluk, kas veya eklem ağrıları, kabarcıklar, oral lezyonlar, konjonktivit, yüz ödemi, hepatit, eozinofili veya anjiyoödem dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla) gelişmesiyle derhal kesilmelidir. Karaciğer aminotransferazlar dahil klinik durum izlenmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1).

Hepatoksisite

Önceden karaciğer hastalığı var olduğu bilinen veya bilinmeyen VOCABRIA alan sınırlı sayıda hastada hepatoksisite bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda kabotegravirin oral ilk doz uygulaması, hepatoksisite riski taşıyabilen hastaların belirlenmesi için kullanılmıştır. Karaciğer kimyasal değerlerinin izlenmesi önerilir ve hepatoksisiteden şüpheleniliyorsa VOCABRIA ile tedavi kesilmelidir.

Hepatit B veya C ile eş zamanlı enfeksiyon

Hepatit B koenfeksiyonu olan hastalar VOCABRIA çalışmalarına alınmamıştır. Hepatit B koenfeksiyonu olan hastaların VOCABRIA'ya başlatılması önerilmemektedir. Doktorlar, hepatit B virüsü koenfeksiyonu olan hastalarda HIV enfeksiyonunun yönetimi için güncel tedavi yönergelerine başvurulmalıdır.

Hepatit C koenfeksiyonu olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Hepatit C koenfeksiyonu olan hastalarda karaciğer işlevinin izlenmesi önerilmektedir.

Tıbbi ürünler ile etkileşimler

VOCABRIA tablet, maruziyetini azaltabilecek tıbbi ürünler ile reçete edilirken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Antasitler içeren polivalent katyonun, VOCABRIA tablet alınmasından en az 2 saat önce ve 4 saat sonra alınması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

İmmün reaktivasyon sendromu

Kombinasyon antiretroviral tedavi (KART) başlatıldığı tarihte şiddetli immün yetmezlik yaşayan HIV enfeksiyonu hastalarında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkabilir ve ciddi klinik sorunlara veya semptomların şiddetlenmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar KART'ın başlatılmasından sonraki ilk birkaç hafta veya ayda gözlemlenmiştir. İlgili örnekler arasında sitomegalovirüs retinit, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi bulunmaktadır. Tüm inflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiği zaman tedavi başlatılmalıdır. İmmün rekonstitüsyon ortamında otoimmün hastalıkları da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) bildirilmiştir ama raporlardaki başlama tarihi daha değişkendir ve bu olaylar tedavinin başlatılmasından aylar sonra gerçekleşebilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

Hastalara, VOCABRIA ya da herhangi başka bir antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonunu tam olarak iyileştirmediği ve hala fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonlarını geliştirebilecekleri söylenmelidir. Bu nedenle, hastalar HIV hastalıklarının bunlarla ilişkili tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözlem altında kalmalıdır.

Yardımcı maddeler:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VOCABRIA tablet, HIV-1 tedavisi için rilpivirin tablet ile kombinasyon halinde endikedir, bu nedenle ilişkili etkileşimler için rilpivirin tablet ile ilgili kısa ürün bilgisine başvurulmalıdır.

Diğer ajanların kabotegravirin farmakokinetiği üzerine etkisi

Kabotegravir, öncelikle üridin difosfat glukuronosil transferaz (UGT) 1A1 ve daha düşük düzeyde UGT1A9 tarafından metabolize edilir. UGT1A1 veya UGT1A9'un güçlü indükleyicileri olan tıbbi ürünlerin, etkililik eksikliğine yol açacak şekilde kabotegravir plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir (bkz. Bölüm 4.3, Tablo 2). Maksimum klinik UGT1A1 inhibisyonu gösteren UGT1A1'in zayıf metabolizörlerinde, oral kabotegravirin ortalama EAA, C_{maks} ve C_{tau} değerleri 1,5 kata kadar artmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Bir UGT1A1 inhibitörünün etkisi hafif şekilde öne çıksa da kabotegravirin güvenlik marjini dikkate alındığında artışın klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir. Bu nedenle, UGT1A1 inhibitörlerinin (örneğin; atazanavir, erlotinib, sorafenib) varlığında VOCABRIA için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Kabotegravir, P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) bir substratıdır, ancak yüksek geçirgenliği nedeniyle, P-gp veya BCRP inhibitörleri ile birlikte uygulandığında emilimde herhangi bir değişiklik beklenmez.

Kabotegravirin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerine etkisi

In vivo olarak, kabotegravirin bir sitokrom P450 (CYP) 3A4 probu olan midazolam üzerinde bir etkisi olmamıştır. *In vitro* olarak, kabotegravir CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indüklememiştir.

Kabotegravir, organik anyon taşıyıcı (OAT) 1 (IC₅₀ = 0,81 mcM) ve OAT3'ü (IC₅₀ = 0,41 mcM) *in vitro* olarak inhibe etmiştir. Bu nedenle, dar terapötik endeksi OAT1/3 substratı ilaçlarla (örneğin, metotreksat) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

In vitro ve klinik ilaç etkileşim profiline dayanarak, kabotegravirin proteaz inhibitörleri, nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, integras inhibitörleri, giriş inhibitörleri ve ibalizumab dahil diğer antiretroviral ilaçların konsantrasyonlarını değiştirmesi beklenmez.

Tablo 2'de verilen ilaç etkileşim verileri oral kabotegravir ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (artış “↑” olarak, azalma “↓” olarak, değişiklik yok “↔” olarak, konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan “EAA” olarak, maksimum gözlemlenmiş konsantrasyon “C_{maks}” olarak, dozlama aralığının sonundaki konsantrasyon “C_τ” olarak gösterilir).

Tablo 2: İlaç Etkileşimleri

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim Geometrik ortalama değişim (%)	Birlikte uygulama ile ilgili öneriler
<i>HIV-1 Antiviral tıbbi ürünler</i>		

Non-nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitorü: Etravirin	Kabotegravir ↔ EAA ↑ % 1 C _{maks} ↑ % 4 Cτ ↔ % 0	Etravirin, kabotegravir plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde değiştirmedir. VOCABRIA tabletlerinin doz ayarlamasına gerek yoktur.
Non-nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitorü: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ EAA ↑ % 12 C _{maks} ↑ % 5 Cτ ↑ % 14 Rilpivirin ↔ EAA ↓ % 1 C _{maks} ↓ % 4 Cτ ↓ % 8	Rilpivirin, kabotegravir plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde değiştirmedir. Rilpivirin ile birlikte uygulandığında VOCABRIA tabletlerinin doz ayarlamasına gerek yoktur.
<i>Antikonvülsanlar</i>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolik indükleyiciler kabotegravir plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir, eş zamanlı kullanım kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>Antasitler</i>		
Antasitler (örn. magnezyum, alüminyum veya kalsiyum)	Kabotegravir ↓	Antasit takviyelerinin birlikte uygulanması, oral kabotegravir emilimini azaltma potansiyeline sahiptir ve araştırılmamıştır. Polivalent katyonlar içeren antasit ürünlerin oral VOCABRIA'dan en az 2 saat önce veya 4 saat sonra uygulanması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Antimikobakteriyeller</i>		
Rifampisin	Kabotegravir ↓ EAA ↓ % 59 C _{maks} ↓ % 6	Rifampisin, büyük olasılıkla terapötik etkinin kaybolmasına neden olacak şekilde kabotegravir plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. VOCABRIA'nın rifampisin ile birlikte uygulanması için dozlama önerileri belirlenmemiştir ve VOCABRIA'nın rifampisin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin, kabotegravir plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir, eşzamanlı kullanım kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Rifabutin	Kabotegravir ↓ EAA ↓ % 21 C _{maks} ↓ % 17 Cτ ↓ % 8	Rifabutin, kabotegravir plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde değiştirmedir. Doz ayarlaması gerekmez. Oral kabotegravir tedavisine başlamadan önce, rifabutin ile birlikte kullanım konusunda VOCABRIA enjeksiyonu ile ilgili kullanma talimatına başvurulmalıdır.
<i>Oral Kontraseptifler</i>		
Etinil estradiol (EE) ve Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ EAA ↑ % 2 C _{maks} ↓ % 8 Cτ ↔ % 0 LNG ↔ EAA ↑ % 12 C _{maks} ↑ % 5 Cτ ↑ % 7	Kabotegravir, etinil estradiol ve levonorgestrel plazma konsantrasyonlarını klinik olarak anlamlı ölçüde değiştirmedir. VOCABRIA tabletleri ile birlikte uygulandığında oral kontraseptiflerin dozunun ayarlanması gerekmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için özel bir öneri gerekmemektedir.

Gebelik dönemi

Kabotegravirin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. VOCABRIA'nın insan gebeliği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Kabotegravir; gebe sıçanlarda ve tavşanlarda incelendiğinde teratojenik değildi, ancak terapötik dozlardan daha yüksek maruziyet hayvanlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan gebeliğiyle ilgisi bilinmemektedir.

Gebelik boyunca VOCABRIA tablet kullanımı, fetus için beklenen faydanın potansiyel riskten daha yüksek olduğu durumlar dışında önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Kabotegravirin hayvan verilerine göre insan sütüne salgılanması beklenir, ancak bu insanlarda doğrulanmamıştır.

HIV ile yaşayan kadınların HIV bulaşmasını önlemek için bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kabotegravirin insan erkek veya dişi fertilitesi üzerindeki etkileri hakkında veri yoktur. Hayvan çalışmaları, kabotegravirin erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etkisi olmadığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalara VOCABRIA tedavisi sırasında baş dönmesi, yorgunluk ve uyku halinin bildirildiği söylenmelidir. Hastanın klinik durumu ve VOCABRIA'nın advers reaksiyon profili, hastanın araç veya makine kullanma yeteneği göz önüne alındığında akılda tutulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Ayda bir kez doz uygulanan çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%12'ye kadar) ve pireksidir4 (%10). 2 ayda bir kez doz uygulanan ATLAS-2M çalışmasında en sık bildirilen ADR'ler baş ağrısı (%7) ve pireksidir4 (%7).

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR), SJS ve TEN, kabotegravir tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Kabotegravir ve rilpivirin ile ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar, vücut sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar, çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) olarak tanımlanır.

Tablo 3 Advers reaksiyonların tablo halinde özeti¹

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Sıklık Kategorisi	VOCABRIA + rilpivirin rejimi için istenmeyen etkiler
Bağırsıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipersensitivite*
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın	Depresyon Endişe/kaygı bozukluğu Anormal rüyalar İnsomnia
	Yaygın olmayan	İntihara teşebbüs; intihar düşüncesi (özellikle önceden psikiyatrik rahatsızlık geçmişi bulunan hastalarda)

Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Uyku hali
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın	Mide bulantısı Kusma Karın ağrısı ² Mide gazı/şişkinlik İshal
Hepato-bilier hastalıkları	Yaygın olmayan	Hepatotoksisite
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü ³
	Yaygın olmayan	Ürtiker* Anjiyoödem*
	Çok seyrek	Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz*
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Miyalji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın	Yüksek ateş ⁴
	Yaygın	Yorgunluk Asteni Kırgınlık
Araştırmalar	Yaygın	Kilo artışı
	Yaygın olmayan	Transaminaz artışı Kan bilirubin artışı

¹ Tanımlanan advers reaksiyonların sıklığı tüm olayların bildirilen ortaya çıkma sıklığına dayanmaktadır ve araştırmacı tarafından en azından muhtemelen bağlantılı olduğu değerlendirilenlerle sınırlı değildir.

² Karın ağrısı şu gruplandırılmış MedDRA tercihli terimleri içerir: üst karın ağrısı.

³ Döküntü şu gruplandırılmış MedDRA tercihli terimleri içerir: döküntü, döküntü eritematöz, yaygın döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, morbilliform döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü.

⁴ Pireksi, şu gruplandırılmış MedDRA tercihli terimleri içerir: sıcak basması, vücut ısısı artışı. Pireksi olaylarının çoğu enjeksiyonun ilk haftasında bildirilmiştir.

*Bkz. Bölüm 4.4.

FLAIR çalışmasında 96. ve 124. haftalardaki genel güvenlik profili 48. haftada gözlemlenenle uyumlu olmuştur ve yeni bir güvenlik bulgusu tespit edilmemiştir. FLAIR çalışmasının uzatma fazında doğrudan enjeksiyonlu CAB LA + RPV LA rejiminin başlatılması oral ilk doz fazının atlanması ile ilişkili yeni herhangi bir güvenlik endişesi göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kilo artışı

48. hafta zaman noktasında, VOCABRIA artı rilpivirin alan FLAIR ve ATLAS çalışmalarındaki gönüllüler, medyan 1,5 kg; mevcut antiretroviral tedavilerine (CAR) devam eden denekler medyan 1,0 kg ağırlık artışı elde etti (havuzlanmış analiz). Aynı ayrı FLAIR ve ATLAS çalışmalarında, VOCABRIA artı rilpivirin kollarındaki medyan ağırlık artışları, CAR kollarında 1,5 kg ve 0,3 kg ile karşılaştırıldığında sırasıyla 1,3 kg ve 1,8 kg idi.

48. hafta zaman noktasında ATLAS-2M çalışmasında, hem ayda bir hem de iki ayda bir VOCABRIA+rilpivirin doz kollarında medyan kilo artışı 1 kg olmuştur.

Laboratuvar kimyalarında değişiklikler

VOCABRIA artı rilpivirin tedavisi ile total bilirubinde (klinik sarılık olmadan) küçük, ilerleyici olmayan artışlar gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler, yaygın bir klirens yolağı (UGT1A1) için kabotegravir ve konjuge olmayan bilirubin arasındaki muhtemel rekabeti yansıttığı için klinik olarak anlamlı kabul edilmez.

Klinik çalışmalar sırasında VOCABRIA + rilpivirin alan deneklerde transaminaz artışları (ALT/AST) gözlemlenmiştir. Bu artışlar öncelikle akut viral hepatitle ilişkilendirilmiştir. Oral tedavi alan birkaç denekte kuşku edilen ilaçla ilişkili karaciğer toksisitesiyle ilişkilendirilen transaminaz artışları olmuştur; bu değişimler tedavi bırakıldığında geri dönüşümlüdür (bkz. Bölüm 4.4).

VOCABRIA + rilpivirin ile yapılan klinik çalışmalarda lipazlarda artış görülmüştür; Derece 3 ve 4 lipaz artışları, kabotegravire kıyasla, VOCABRIA + rilpivirin ile daha yüksek insidanda meydana gelmiştir. Bu yükselmeler genellikle asemptomatik olmuş ve VOCABRIA + rilpivirinin sonlandırılmasına yol açmamıştır. Derece 4 lipaz ve karışıklığa neden olan faktörleri (pankreatit öyküsü dahil) olan bir ölümcül pankreatit vakası ATLAS-2M klinik çalışmasında bildirilmiştir ve bunun için enjeksiyon rejimi ile nedensellik ilişkisi göz ardı edilemez.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

VOCABRIA doz aşımı için spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, hasta gerektiği şekilde uygun izleme ile destekleyici bir şekilde tedavi edilmelidir.

Kabotegravirin plazmada yüksek oranda proteine bağlı olduğu bilinmektedir; bu nedenle diyalizin, tıbbi ürünün vücuttan atılmasında yardımcı olması muhtemel değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral, integras inhibitörü

ATC kodu: J05AJ04

Etki mekanizması

Kabotegravir, integras aktif bölgesine bağlanarak ve HIV çoğalma siklusu açısından çok önemli olan retroviral deoksiribonükleik asit (DNA) integrasyonu zincir transferi adımını bloke ederek HIV integrası inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Hücre kültüründe antiviral aktivite

Kabotegravir, periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH'ler) viral replikasyonu 0,22 nM ila 1,4 nM arasında, 293T hücrelerinde 0,74 nM ve MT-4 hücrelerinde 0,57 nM %50 (EC₅₀) değerler vasıtasıyla azaltmak için gerekli olan ortalama kabotegravir konsantrasyonuyla yabancı tip HIV-1'in laboratuvar suşlarına karşı antiviral aktivite sergilemiştir. Kabotegravir, HIV-1 için 0,02 nM ila 1,06 nM arasında değişen EC₅₀ değerleriyle hücre kültüründe 24 HIV-1 klinik izolatların (M'nin A, B, C, D, E, F ve G türlerinin her grubunda üç ve O grubunda 3) bir paneline karşı antiviral aktivite gösterdi. Dört HIV-2 klinik izolatına karşı kabotegravir EC₅₀ değerleri 0,1 nM ila 0,14 nM arasında değişmiştir. HIV-2 hastalarında klinik veri bulunmamaktadır.

Diğer antiviral ajanlarla kombinasyon halinde antiviral aktivite

Doğal anti-HIV aktivitesine sahip hiçbir ilaç, kabotegravirin antiretroviral aktivitesine karşı antagonistik değildi (*in vitro* değerlendirmeler rilpivirin, lamivudin, tenofovir ve emtrisitabin ile kombinasyon halinde gerçekleştirildi).

In vitro direnç:

Vahşi tip HIV-1'den izolasyon ve dirençli suşlara karşı aktivite: Kabotegravir EC₅₀'de >10 kat artış göstermiş virüsler, IIB suşunun 112 günlük geçişi sırasında gözlemlenmedi. Kabotegravir varlığında yabancı tip HIV-1 (T124A polimorfizmi ile) geçişinden sonra aşağıdaki integras (IN) mutasyonları ortaya çıktı: Q146L (kat değişim aralığı 1,3-4,6), S153Y (kat değişim aralığı 2,8-8,4 ve I162M (kat değişim = 2,8). Yukarıda belirtildiği gibi, T124A'nın saptanması, kabotegravire karşı diferansiyel duyarlılığı olmayan önceden var olan bir azınlık varyantının seçilmesidir. 56. gün boyunca 6,4 nM kabotegravir varlığında yabancı tip HIV-1 NL-432 geçişinde integras bölgesinde hiçbir amino asit substitüsyonu seçilmedi.

Çoklu mutantlar arasında en yüksek kat değişimi Q148K veya Q148R içeren mutantlarda gözlemlenmiştir. E138K/Q148H, kabotegravire duyarlılıkta 0,92 kat azalmaya neden olurken E138K/Q148R kabotegravire duyarlılıkta 12 kat azalmaya, E138K/Q148K ise 81 kat azalmaya neden oldu. G140C/Q148R ve G140S/Q148R, kabotegravire duyarlılıkta sırasıyla 22 ve 12 kat azalmaya neden oldu. N155H, kabotegravire duyarlılığı değiştirmezken, N155H/Q148R, kabotegravire duyarlılıkta 61 kat azalmaya neden oldu. 5-10 aralığında FC'ye yol açan diğer çoklu mutantlar: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) ve E92Q, N155H (FC=5,3).

In vivo direnç:

Doğrulanmış Virolojik Başarısızlık (DVB) kriterlerini karşılayan denek say ısı, havuzlanmış FLAIR ve ATLAS çalışmalarında düşüktü. Havuzlanmış analizde, kabotegravir artı rilpivirinde 7 DVB (7/591, %1,2) ve mevcut antiretroviral rejimde 7 DVB (7/591; %1,2) vardı. Direnç verileri olan FLAIR'da kabotegravir artı rilpivirinde üç DVB 'de Alt Tip A1 vardı. Ek olarak, 3 DVB 'den 2'sinde Q148R substitüsyonu ile ilişkili tedaviyle ortaya çıkan integras inhibitörü direnci varken, üçünden birinde kabotegravire fenotipik duyarlılığı azaltılmış G140R vardı. 3 DVB 'nin hepsi bir rilpivirin direnci ile ilişkili substitüsyon taşıyıcıdır: K101E, E138E/A/K/T veya E138K ve üçünün ikisi rilpivirine azalmış fenotipik duyarlılık göstermiştir. ATLAS'taki 3 DVB 'de A, A1 ve AG alt tipleri vardı. Üç DVB 'den biri, azalmış kabotegravir fenotip duyarlılıkla başarısızlıkta INI direnci ile ilişkili N155H substitüsyonunu taşıyıcıdır. Her üç CVF de başarısızlıkta rilpivirine direnç ile ilişkili bir substitüsyon taşıyıcıdır: E138A, E138E/K veya E138K ve RPV'ye azalmış fenotipik duyarlılık göstermiştir. Bu üç DVB 'den ikisinde, başarısızlıkta gözlemlenen rilpivirine direnç ile ilişkili substitüsyonlar da başlangıçta PKMHHIV-1 DNA'sında gözlemlendi. Yedinci DVB (FLAIR) asla bir enjeksiyon almadı.

Havuzlanmış ATLAS ve FLAIR çalışmalarında gözlemlenen uzun etkili kabotegravir enjeksiyonuna direnç ile ilişkili substitüsyonlar, G140R (n=1), Q148R (n=2) ve N155H (n=1) idi.

ATLAS-2M çalışmasında, 10 denek 48. haftaya kadar DVB kriterlerini karşılamıştır: Q8W kolunda 8 denek (%1,5), Q4W kolunda 2 denek (%0,4). Sekiz denek 24. Haftadaki zaman noktasında veya bu noktadan önce DVB kriterlerini karşılamıştır.

Başlangıçta Q8W kolunda, 5 denekte RPV direnciyle ilişkili Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A veya E138E/A mutasyonları, 1 denekte kabotegravir direnci mutasyonu G140G/R (yukarıdaki Y188Y/F/H/L rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlara ek olarak) görülmüştür. Q8W kolundaki şüpheli virolojik başarısızlık (SVF) zaman noktasında, Başlangıçtan SVF zaman noktasına kadar 6 denekte rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar, 2 denekte ayrıca K101E ve 1 denekte ayrıca E183E/K görülmüştür. Rilpivirin kat değişimi (FC) 7 denekte biyolojik sınırın üzerindedir ve 2,4 ila 15 aralığındadır. Rilpivirin direnciyle ilişkili substitüsyon olan 6 denegin beşinde ayrıca INSTI direnciyle ilişkili substitüsyonlar N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2) vardır. 4/7 denekte INSTI substitüsyonu L74I görülmüştür. İntegraz genotip ve fenotip tayini bir denekte başarısız olmuştur başka bir denekte kabotegravir fenotipi mevcut değildir. Bu denekler için FC'ler kabotegravir için 0,6 ila 9,1, dolutegravir için 2,2 ve biktegravir için 0,8 ila 1,7 aralığındadır.

Q4W kolunda, iki denekte de Başlangıçta RPV veya INSTI ile ilişkili substitüsyon yoktur. Bir denekte NNRTI substitüsyonu G190Q ve kombinasyon halinde NNRTI polimorfizmi V189I vardır. SVF zaman noktasında, bir denekte tedavi sırasında rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar K101E + M230L vardır ve diğerinde V179V/I G190Q + V189I NNRTI substitüsyonu ve buna ek olarak V179V/I vardır. İki denekte de RPV'ye fenotipik duyarlılıkta

düşüş görülmüştür. İki denekte de ayrıca INSTI direnciyle ilişkili mutasyonlar olarak SVF'de Q148R + E138E/K veya N155N/H, 1 denekte kabotegravire duyarlılıkta düşüş görülmüştür. İki denegin hiçbirinde INSTI substitüsyonu L74I yoktur. Q4W gönüllülerindeki FC'ler kabotegravir için 1,8 ve 4,6, dolutegravir için 1,0 ve 1,4, biktegravir için 1,1 ve 1,5'tir.

Klinik etkililik ve güvenlik

VOCABRIA artı rilpivirinin etkililiği iki Faz III randomize, çok merkezli, aktif kontrollü, paralel kol, açık etiketli, eşdeğerlik çalışmaları FLAIR (çalışma 201584) ve ATLAS (çalışma 201585)'de değerlendirilmiştir. Birincil analiz, tüm denekler 48. hafta ziyaretlerini tamamladıktan veya çalışmayı erken bıraktıktan sonra gerçekleştirildi.

Virolojik baskılanmış hastalar (daha önce 20 hafta boyunca dolutegravir bazlı rejim uygulanmıştır)

FLAIR'da HIV-1 ile enfekte, antiretroviral tedavi (ART) naifi 629 denek, 20 hafta boyunca dolutegravir integras iplik transfer inhibitörü (INSTI) içeren bir rejim (dolutegravir/abakavir/lamivudin veya denekler HLA-B*5701 pozitifse dolutegravir artı diğer 2 nükleozit revers transkriptaz inhibitörü) almıştır. Virolojik olarak baskılanan denekler (HIV-1 RNA mL başına <50 kopya, n=566), sonra VOCABRIA artı rilpivirin rejimini almak veya mevcut antiretroviral (CAR) rejiminde kalmak üzere (1:1) randomize edildi. VOCABRIA artı rilpivirin rejimini almak için randomize edilen denekler, günde bir 30 mg VOCABRIA tableti artı bir 25 mg rilpivirin tableti ile en az 4 hafta boyunca oral başlangıç dönemi dozajı ile tedaviye başlamış, ardından VOCABRIA enjeksiyonu (1. ay: 600 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 400 mg enjeksiyon) artı rilpivirin enjeksiyonu (1. ay: 900 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 600 mg enjeksiyon) ile 44 hafta daha tedaviye devam etmiştir. Bu çalışma 96 haftaya uzatılmıştır.

Virolojik baskılanmış hastalar (daha önce en az 6 ay boyunca ARV tedavisinde stabil)

ATLAS'ta, HIV-1 ile enfekte, ART deneyimlemiş, virolojik olarak baskılanmış (en az 6 ay boyunca) (HIV-1 RNA mL başına <50 kopya) 616 denek (1:1) randomize edildi ve VOCABRIA artı rilpivirin rejimini almış veya CAR rejiminde kalmıştır. VOCABRIA artı rilpivirin rejimini almak için randomize edilen denekler, günde bir 30 mg VOCABRIA tableti artı bir 25 mg rilpivirin tableti ile en az 4 hafta boyunca oral başlangıç dönemi dozajı ile tedaviye başlamış, ardından VOCABRIA enjeksiyonu (1. ay: 600 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 400 mg enjeksiyon) artı rilpivirin enjeksiyonu (1. ay: 900 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 600 mg enjeksiyon) ile 44 hafta daha tedaviye devam etmiştir. ATLAS'ta, deneklerin %50'si, %17'si ve %33'ü randomizasyondan önce başlangıç üçüncü tedavi ilaç sınıfı olarak bir NNRTI, PI veya INI (sırasıyla) almıştır ve bu dağılım tedavi kolları arasında benzerdi.

Havuzlanmış veriler

Başlangıçta, havuzlanmış analizde, VOCABRIA artı rilpivirin kolu için deneklerin medyan yaşı 38, %27'si kadın, %27'si beyaz olmayan ırktı, %1'i ≥65 yaşındaydı ve %7'si mm³ başına 350 hücreden az CD4+ hücre sayısına sahipti; bu özellikler tedavi kolları arasında benzerdi.

Her iki çalışmanın birincil sonlanım noktası 48. haftada plazma HIV-1 RNA ≥50 kopya/mL olan deneklerin oranıdır (ITT-E popülasyonu için anlık görüntü algoritması).

İki pivotal çalışmanın havuzlanmış analizinde, VOCABRIA artı rilpivirin, 48. haftada plazma HIV-1 RNA ≥50 kopya/mL olan deneklerin oranında CAR'a eşdeğerdi (sırasıyla %1,9 ve %1,7). Havuzlanmış analiz için VOCABRIA artı rilpivirin ve CAR arasında ayarlanmış tedavi

farkı (0,2; %95 GA: -1,4; 1,7), eşdeğerlik kriterini karşıladı (% 95 GA'nın üst sınırı % 4'ün altında).

FLAIR ve ATLAS'ta ortaya çıkan eşdeğerlik sonucu, VOCABRIA artı rilpivirinin başlatılmasından önce HIV-1 RNA'nın virolojik baskılanma süresinin (yani <6 ay veya ≥6 ay) genel yanıt oranlarını etkilemediğini göstermiştir.

FLAIR ve ATLAS için temel başlangıç faktörlerine göre sonuçlar da dahil olmak üzere birincil sonlanım noktası ve diğer 48. hafta sonuçları Tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4: FLAIR ve ATLAS'ın Randomize Tedavisinin 48. Haftadaki Virolojik Sonuçları (Anlık durum analizi)

	FLAIR		ATLAS		Havuzlanmış Veriler	
	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 kopya/mL† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Tedavi Farkı % (% 95 GA)*	-0,4 (-2,8;2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA <50 kopya/mL (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Tedavi Farkı % (% 95 GA)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
48. Hafta penceresinde virolojik veri yok (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Nedenler						
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmanın/çalışma ilacının bırakılması (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Diğer nedenlerle çalışmanın/çalışma ilacının bırakılması (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
İzleme sırasında ancak çalışmadayken eksik veriler (%)	0	0	0	0	0	0

* Başlangıç tabakalaşma faktörleri için ayarlanmıştır.

† Etkisizlik nedeniyle bırakan, baskılanamadıkları sırada bırakan denekleri içerir.

N = Her tedavi grubundaki denek sayısı, GA = güven aralığı, CAR = mevcut antiviral rejim.

Tablo 5 Temel başlangıç faktörler için 48. Haftada Plazma HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL olan Deneklerin Oranı (Anlık durum analizi).

Başlangıç faktörleri		FLAIR ve ATLAS'dan Havuzlanmış Veriler	
		VOCABRIA+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Başlangıç CD4+ (hücre/ mm ³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 ila <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Cinsiyet	Erkek	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kadın	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
İrk	Beyaz	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Siyah	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Afrikan/Amerikan Asya/Diğer	0/52	0/48
VKİ	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Yaş (yıl)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Randomizasyonda başlangıç antiviral tedavi	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI'ler	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

VKİ= vücut kitle indeksi

PI= Proteaz inhibitörü

INI= İntegraz inhibitörü

NNRTI= non-nükleozit ters transkriptaz inhibitörü

Hem FLAIR hem de ATLAS çalışmalarında, başlangıç özellikleri (CD4+ sayısı, cinsiyet, ırk, VKİ, yaş, başlangıç üçüncü ajan tedavi sınıfı) arasındaki tedavi farklılıklar karşılaştırılabilir.

FLAIR çalışması 96. hafta

FLAIR çalışmasında 96. haftada, sonuçlar 48. hafta sonuçlarıyla tutarlı devam etmiştir. VOCABRIA artı rilpivirinde (n=283) ve CAR'da (n=283) plazma HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL olan deneklerin oranı sırasıyla %3,2 ve %3,2'dir (VOCABRIA artı rilpivirin ve CAR arasında ayarlanmış tedavi farkı [0,0; %95 GA: -2,9; 2,9]). VOCABRIA artı rilpivirin ve CAR'da plazma HIV-1 RNA <50 kopya/mL olan deneklerin oranı sırasıyla %87 ve %89'dur (VOCABRIA artı rilpivirin ve CAR arasında ayarlanmış tedavi farkı [-2,8; %95 GA: -8,2; 2,5]).

FLAIR çalışması 124. hafta oral başlangıç dozuna kıyasla doğrudan enjeksiyon

FLAIR çalışmasında, uzatma fazında abakavir/dolutegravir/lamivudin tedavisinden VOCABRIA artı rilpivirin tedavisine geçmeyi (100. haftada) seçen hastalar için 124. haftada güvenlik ve etkinlik değerlendirmesi yapılmıştır. Hastalara oral başlangıç dozu uygulaması

olan veya olmayan şekilde geçiş opsiyonu sunulmuş, oral başlangıç dozu uygulaması (OLI) grubu (n=121) ve doğrudan enjeksiyon (DTI) grubu (n=111) meydana gelmiştir.

124. haftada, HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL olan gönüllülerin oranı oral başlangıç dozu uygulaması ve doğrudan enjeksiyon grupları için sırasıyla %0,8 ve %0,9 olmuştur. Virolojik supresyon (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) oranları OLI (%93,4) ve DTI (%99,1) gruplarında benzer olmuştur.

2 ayda bir doz uygulaması

Virolojik baskılanmış hastalar (daha önce en az 6 ay boyunca ARV tedavisinde stabil)

İki ayda bir yapılan VOCABRIA enjeksiyonunun etkililiği ve güvenliliği bir Faz IIIb randomize, çok merkezli, paralel kollu, açık etiketli, eşit etkililik çalışması ATLAS-2M'de (207966) incelendi. Birincil analiz, tüm denekler 48. Hafta ziyaretlerini tamamladıktan veya çalışmayı erken bıraktıktan sonra gerçekleştirildi. ATLAS-2M'de, 1045 HIV-1 enfeksiyonlu, ART deneyimli, virolojik olarak baskılanmış denekler randomize edildi (1:1) ve 2 ayda bir veya ayda bir VOCABRIA artı rilpivirin enjeksiyon rejimi aldı. Başlangıçta non-kabotegravir/rilpivirin tedavi alan denekler en az 4 hafta boyunca bir 30 mg kabotegravir tableti artı bir 25 mg rilpivirin tabletinden oluşan bir oral başlangıç dönemi tedavisi almıştır. Aylık VOCABRIA enjeksiyonuna (1. ay: 600 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 400 mg enjeksiyon) ve rilpivirin enjeksiyonuna (1. ay: 900 mg enjeksiyon, 2. aydan itibaren: 600 mg enjeksiyon) randomize edilen denekler ek 44 haftalık tedavi görmüştür. Denekler iki ayda bir VOCABRIA enjeksiyonlarına (1., 2., 4. aylarda ve bundan sonra 2 ayda bir 600 mg enjeksiyon) ve rilpivirin enjeksiyonlarına (1., 2., 4. aylarda ve bundan sonra 2 ayda bir 900 mg enjeksiyon) randomize edilmiştir. Randomizasyondan önce, deneklerin %63'ü, %13'ü ve %24'ü sırasıyla 0 hafta, 1 ila 24 hafta ve >24 hafta VOCABRIA+rilpivirin almıştır.

Başlangıçta, deneklerin medyan yaşı 42, %27'si kadın, %27'si beyaz olmayan ırktı, %4'ü ≥ 65 yaşındaydı ve % 6'sı mm^3 başına 350 hücreden az CD4+ hücre sayısına sahipti; bu özellikler tedavi kolları arasında benzerdi. ATLAS-2M'deki birincil sonlanım noktası, 48. haftada plazma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL olan deneklerin oranıdır (ITT-E popülasyonu için anlık durum algoritması).

ATLAS-2M'deki primer sonlanım noktası, 48. Haftada plazma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL olan deneklerin oranıdır (ITT-E popülasyonu için anlık görüntü algoritması).

ATLAS-2M'de, 2 ayda bir uygulanan VOCABRIA + rilpivirin, 48. Haftada plazma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL olan deneklerin oranında ayda bir uygulanan VOCABRIA ve rilpivirinle (sırasıyla %1,7 ve %1,0) eşit etkilidir. 2 ayda bir ve ayda bir uygulanan VOCABRIA + rilpivirin arasındaki ayarlanmış tedavi farkı (0,8; %95 CI: -0,6; 2,2) eşit etkililik kriterini karşılamıştır (%95 GA'nın üst sınırı %4'ün altında).

Tablo 6: ATLAS-2M'nin Randomize Tedavisinin 48. Haftadaki Virolojik Sonuçları (Anlık durum analizi)

	2 aylık doz (Q8W)	Aylık doz (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA$\geq$50 kopya/mL† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Tedavi Farkı % (% 95 GA)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA <50 kopya/mL (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Tedavi Farkı % (% 95 GA)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
48. hafta penceresinde virolojik veri yok (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Nedenler:		
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmanın/çalışma ilacının bırakılması (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Diğer nedenlerle çalışmanın/çalışma ilacının bırakılması (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Pencere sırasında ancak çalışmadayken eksik veriler (%)	0	0

* Başlangıç tabakalaşma faktörleri için ayarlanmıştır.

† Etkisizlik nedeniyle bırakan, baskılanamadıkları sırada bırakan denekleri içerir.

N = Her tedavi grubundaki denek sayısı, GA = güven aralığı, CAR = mevcut antiviral rejim.

Tablo 7 Temel başlangıç faktörler için 48. Haftada Plazma HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopya/mL olan Deneklerin Oranı (Anlık durum analizi).

		HIV-1 RNA $\geq$50 kopya/mL Sayısı/Toplam Değerlendirilen (%)	
Başlangıç faktörleri		2 Aylık Doz Uygulaması (Q8W)	Aylık Doz Uygulaması (Q4W)
Başlangıç CD4+ hücre sayımı (hücre/ mm³)	<350	1/35 (2,9)	1,27 (3,7)
	$\geq$ 350 ila <500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Cinsiyet	Erkek	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kadın	5/137 (3,5)	0/143
İrk	Beyaz	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Beyaz olmayan	4/152 (2,6)	0/130
	Siyah/Afrikan Amerikan	4/101 (4,0)	0/ 90

	Siyah olmayan/Afrikan Amerikan	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
VKİ	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Yaş (yıl)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 ila <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	>50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Geçmiş CAB/RPV maruziyeti	Yok	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 hafta	3/69 (4,3)	0/68
	>24 hafta	1/126 (0,8)	0/128

VKİ= vücut kitle indeksi

ATLAS-2M çalışmasında, başlangıç karakteristiklerine göre (CD4+ lenfosit sayısı, cinsiyet, ırk, VKİ, yaş ve kabotegravir/rilpivirine geçmiş maruziyet) birincil sonlanım noktasındaki tedavi farkları klinik olarak anlamlı değildir.

96. haftadaki etkililik sonuçları 48. haftadaki primer sonlanım noktası sonuçları ile uyumludur. Her 2 ayda bir uygulanan VOCABRIA+rilpivirin enjeksiyonları ayda bir uygulanan VOCABRIA+rilpivirin enjeksiyonlarına eşdeğerdir. 96. haftada plazması HIV-1 RNA ≥50 kopya/mL olan gönüllülerin oranı VOCABRIA+rilpivirin 2 ayda bir dozlaması (n=522) ve VOCABRIA+rilpivirin ayda bir dozlamasında (n=523) sırasıyla %2,1 ve %1,1 olmuştur (VOCABRIA+rilpivirin 2 ayda bir ve ayda bir dozlaması arasında ayarlanmış tedavi farkı [1,0; %95 GA: -0,6, 2,5]). 96. haftada plazması HIV-1 RNA <50 kopya/mL olan gönüllülerin oranı VOCABRIA+rilpivirin 2 ayda bir dozlaması ve VOCABRIA+rilpivirin ayda bir dozlamasında sırasıyla %91 ve %90,2 olmuştur (VOCABRIA+rilpivirin 2 ayda bir ve ayda bir dozlaması arasında ayarlanmış tedavi farkı [0,8; %95 GA: -2,8, 4,3]).

152. haftadaki etkililik sonuçları 48. haftadaki ve 96. haftadaki primer sonlanım noktası sonuçları ile uyumludur. Her 2 ayda bir uygulanan VOCABRIA+rilpivirin enjeksiyonları ayda bir uygulanan VOCABRIA+rilpivirin enjeksiyonlarına eşdeğerdir. Bir tedavi amaçlı analizde, 152. haftada plazması HIV-1 RNA ≥50 kopya/mL olan gönüllülerin oranı VOCABRIA+rilpivirin 2 ayda bir dozlaması (n=522) ve VOCABRIA+rilpivirin ayda bir dozlamasında (n=523) sırasıyla %2,7 ve %1,0 olmuştur (VOCABRIA+rilpivirin 2 ayda bir ve ayda bir dozlaması arasında ayarlanmış tedavi farkı [1,7; %95 GA: -0,1, 3,3]). Bir tedavi amaçlı analizde, 152. haftada plazması HIV-1 RNA <50 kopya/mL olan gönüllülerin oranı VOCABRIA+rilpivirin 2 ayda bir dozlaması (n=522) ve VOCABRIA+rilpivirin ayda bir dozlamasında sırasıyla %87 ve %86 olmuştur (VOCABRIA+rilpivirin 2 ayda bir ve ayda bir dozlaması arasında ayarlanmış tedavi farkı [1,5; %95 GA: -2,6, 5,6]).

Post-hoc analiz

Havuzlanmış Faz 3 çalışmalarının (96. haftaya kadar ATLAS, 124. haftaya kadar FLAIR ve 152. haftaya kadar ATLAS-2M) çok değişkenli analizlerinde çeşitli faktörlerin Doğrulanmış Virolojik Başarısızlık (DVB) üzerindeki etkisi incelenmiştir. Başlangıç faktör analizi (BFA) başlangıç viral ve katılımcı karakteristikleri ve doz rejimini incelemiş ve çok değişkenli analiz (ÇDA) başlangıç faktörlerini içermiş ve DVB üzerine başlangıç sonrası öngörülen plazma ilaç konsantrasyonlarını değişken seçim prosedürü ile regresyon modellemesi kullanarak dahil

etmiştir. Toplam 4291 kişi yılından sonra, ayarlanmamış DVB insidans oranı 100 kişi yıl başına 0,54 olmuştur; 23 DVB bildirilmiştir (bu çalışmalarda 1651 kişinin %1,4'ü).

BFA, rilpivirin dirençli mutasyonlar (insidans vuku oranı (IRR) = 21,65, $p < 0,0001$), HIV-1 alt tipi A6/A1 (IRR=12,87, $p < 0,0001$) göstermiştir ve 1 birim artış başına vücut kitle endeksi IRR=1,09, $p=0,04$; $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 'nin IRR=3,97, $p=0,01$) DVB ile bağlantılı olmuştur. Q4W veya Q8W dozlaması, dişi cinsiyet veya CAB/INSTI direnç mutasyonları dahil diğer değişkenler DVB ile anlamlı bağlantı göstermemiştir. Şu başlangıç faktörlerinden en az 2'sinin kombinasyonu DVB ile artmış risk ile bağlantılı olmuştur: rilpivirin dirençli mutasyonlar, HIV-1 alt tipi A6/A1 veya VKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (bkz. Tablo 8).

Tablo 8 Rilpivirin direnci ilişkili mutasyonların önemli bazal faktörlerinin varlığına göre virolojik yanıtlar, Alt Tip A6/A1¹, VKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Bazal Faktörler (sayı)	Virolojik Başarılar (%) ²	Teyit Edilmiş Virolojik Başarısızlık (%) 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
TOPLAM (95% Güven Aralığı)	1231/1431 (86,0) (%84,1, %87,8)	23/1431 (1,6) ⁶ (%1,0; %2,4)

¹ HIV-1 alt tipi A1 veya A6 sınıflandırması HIV Dizilim veri tabanından Los Alamos Ulusal Kütüphane paneline (Haziran 2020) dayanmaktadır.

² ATLAS için 48. haftada, FLAIR için 124. haftada, ATLAS-2M için 152. haftada FDA Snapshot algoritması RNA < 50 kopya/mL'ye dayanmaktadır.

³ İki kez arka arkaya HIV RNA ≥ 200 kopya/mL ölçülmesi olarak tanımlanmıştır.

⁴ Pozitif Prediktif Değeri (PPV) $< 2\%$; Negatif Prediktif Değeri (NPV) %98,5; duyarlılık %34,8; özgünlük %71,9

⁵ PPV %19,3; NPV %99,1; duyarlılık %47,8; özgünlük %96,7.

⁶ Başlangıç faktörleri için kaybolmayan eşdeğişkenlerle birlikte analiz veriseti.

Bu risk faktörlerinin en az 2'sinin olduğu hastalarda DVB görülen gönüllülerin oranı, risk faktörü olmayan veya 1 risk faktörü olan hastalardan daha yüksek olmuştur ve 2 ayda bir doz rejimi ile tedavi edilen 6/24 hastada [%25,0, %95 GA (%9,8, %46,7)] ve aylık doz rejimi ile tedavi edilen 5/33 hastada [%15,2, %95 GA (%5,1 %31,9)] DVB tespit edilmiştir.

Diğer ART ile oral köprüleme

3 klinik çalışmadan (FLAIR, ATLAS-2M ve LATTE-2/çalışma 200056) havuzlanmış verilerin retrospektif analizinde, VOCABRIA+rilpivirin uzun etkili (LA) intramüsküler (IM) enjeksiyon tedavisi boyunca 59 günlük medyan süre için VOCABRIA+rilpivirinden başka ART ile oral köprüleme almış 29 gönüllü dahil edilmiştir (25. ve 75. persentil 53-135). Gönüllülerin medyan yaşı 32, %14'ü kadın, %31'i beyaz değil, %97'si alternatif oral köprüleme için integras inhibitörü temelli rejim almış, %41'i alternatif oral köprüleme rejiminin (11/12 vakada rilpivirin dahil) parçası olarak bir NNRTİ almış ve %62'si bir NRTİ almıştır. 3 gönüllü oral köprüleme sırasında veya oral köprülemeden kısa bir süre sonra güvenlilikle bağlantılı olmayan nedenlerden dolayı ayrılmıştır. Gönüllülerin çoğu (≥ 96) virolojik supresyonu devam ettirmiştir (plazma HIV-1 RNA < 50 kopya/mL). alternatif oral köprüleme sırasında ve oral köprüleme sonrasındaki dönemde (oral köprülemeyi takiben 2 VOCABRIA+rilpivirin enjeksiyonuna kadar) DVB vakası görülmemiştir (plazma HIV-1 RNA ≥ 200 kopya/mL).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde VOCABRIA tabletleriyle yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kabotegravir farmakokinetiği, sağlıklı ve HIV ile enfekte denekler arasında benzerdir. Kabotegravirin PK değişkenliği orta düzeydedir. Sağlıklı deneklerdeki Faz I çalışmalarında, EAA, C_{maks} ve C_{tau} için denek arası % CVb, sağlıklı denek çalışmalarında %26-34 ve HIV-1 ile enfekte denek çalışmalarında %28-56 arasında değişmiştir. Denek içi değişkenliği (% CVw), denek arası değişkenlikten daha düşüktür.

Tablo 9 Günde bir kez oral kabotegravirden sonra farmakokinetik parametreler

Doz Fazı	Doz Rejimi	Geometrik Ortalama (5., 95. Yüzdelik) ^a		
		EAA(0-tau) ^b (mcg.sa/mL)	C_{maks} (mcg/mL)	C_{tau} (mcg/mL)
Oral başlangıç ^c	Günde bir kez 30 mg	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Farmakokinetik parametre değerleri, kabotegravir popülasyon farmakokinetik modeline göre havuzlanmış FLAIR ve ATLAS post-hoc tahminlerine dayanmaktadır (n=581).

^b tau, oral uygulama için doz aralığı: 24 saat.

^c Oral başlangıç farmakokinetik parametre değerleri kararlı durumu temsil etmektedir.

Emilim:

Kabotegravir, oral uygulamayı takiben hızla emilir; tablet formülasyonu için medyan T_{maks} 'a doz sonrası 3 saatte ulaşılır. Günde bir kez dozlama ile farmakokinetik kararlı duruma 7 gün içinde ulaşılır.

Kabotegravir, yiyeceklerle birlikte veya yiyeceksiz olarak uygulanabilir. Yiyecek, kabotegravirin emilim derecesini arttırdı. Kabotegravirin biyoyararlanımı yemek içeriğinden bağımsızdır: yüksek yağlı yemekler açlık koşullarına göre kabotegravir EAA_(0-∞) %14 ve C_{maks} %14 arttırmıştır. Bu artışlar klinik olarak anlamlı değildir. Kabotegravirin mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

Dağılım:

Kabotegravir, *in vitro* verilere dayanarak insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (>%99). Oral tabletlerin uygulanmasını takiben, plazmada ortalama görünür oral dağılım hacmi (V_z/F) 12,3 L idi. İnsanlarda, plazma kabotegravir V_c/F tahmini 5,27 L ve V_p/F 2,43 L idi. Bu hacim tahminleri yüksek biyoyararlanım varsayımı ile birlikte, kabotegravirin ekstreleler boşluğa bir miktar dağılımını göstermektedir.

Kabotegravir, kadın ve erkek genital sisteminde bulunur. Medyan servikal ve vajinal doku: plazma oranları 0,16 ila 0,28 arasında değişiyordu ve medyan rektal doku: plazma oranları, dozlamadan 4, 8 ve 12 hafta sonra tek bir 400 mg intramusküler enjeksiyonu (IM) takiben ≤0,08 idi.

Kabotegravir, beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunur. Kabotegravir enjeksiyon artı rilpivirin enjeksiyon rejimi alan HIV ile enfekte deneklerde, kararlı durumda uzun etkili bir kabotegravir (Q4W veya Q8W) enjeksiyonundan bir hafta sonra kabotegravir BOS'un plazma konsantrasyonuna oranı [medyan (aralık)] (n=16) 0,303'tür (aralık: 0,002-0,004) idi. BOS'ta terapötik kabotegravir konsantrasyonları ile tutarlı olarak BOS HIV-1 RNA (n=16), deneklerin %100'de <50 kopya/mL ve 15/16'sında (%94) <2 kopya/mL idi. Aynı zaman noktasında, plazma HIV-1 RNA (n=18) deneklerin %100'ünde <50 kopya/mL ve 12/18'inde (%66,7) <2 kopya/mL idi.

In vitro olarak, kabotegravir organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 veya organik katyon taşıyıcısının (OCT1) substratı değildir.

Biyotransformasyon:

Kabotegravir, temel olarak minör bir UGT1A9 bileşeniyle birlikte UGT1A1 tarafından metabolize edilir. Kabotegravir, plazma toplam radyokarbonun >%90'ını temsil ederek plazmada baskın dolaşan bileşiktir. İnsanlarda oral uygulamayı takiben, kabotegravir öncelikle metabolizma yoluyla elimine edilir; değişmemiş kabotegravirin renal eliminasyonu düşüktür (dozun <%1'i). Toplam oral dozun %47'si dışkıda değişmemiş kabotegravir olarak atılır. Bunun tamamının veya bir kısmının, emilmemiş ilaç veya glukuronid konjugatının safra yoluyla atılımından kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir ki, bağırsak lümeninde ana bileşiği oluşturmak için daha da ayrışabilir. Duodenal safra örneklerinde kabotegravirin mevcut olduğu gözlemlenmiştir. Glukuronid metaboliti, duodenal safra örneklerinin hepsinde olmasa da bazılarında mevcuttu. Toplam oral dozun %27'si, öncelikle bir glukuronid metaboliti olarak idrarla atılır (idrar radyoaktivitesinin % 75'i, toplam dozun % 20'si).

Kabotegravir, aşağıdaki enzimlerin ve taşıyıcıların klinik açıdan alakalı bir inhibitörü değildir: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ve UGT2B17, P-gp, BCRP, Safra tuzu ihraç pompası (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcısı (MATE) 1, MATE 2-K, çoklu ilaç direnci proteini (MRP) 2 veya MRP4.

Eliminasyon:

Kabotegravirin ortalama terminal yarılanma ömrü 41 saat ve görünür klirensi (CL/F) saatte 0,21 L'dir.

Polimorfizmler:

Sağlıklı ve HIV ile enfekte denek çalışmalarının bir meta-analizinde, zayıf kabotegravir metabolizması sağlayan UGT1A1 genotiplerine sahip denekler, UGT1A1 yoluyla normal metabolizmayla ilişkili genotiplere sahip deneklerle karşılaştırıldığında kararlı durum kabotegravir EAA, C_{maks} ve C_{tau}'da 1,3-1,5 kat ortalama artışa sahipti. Bu farkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. UGT1A1 polimorfizmleri olan deneklerde doz ayarlaması gerekmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetik analizleri, cinsiyetin kabotegravirin maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur, bu nedenle cinsiyet bazında herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

İrk:

Popülasyon farmakokinetik analizleri, ırkın kabotegravirin maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur, bu nedenle ırk bazında herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ):

Popülasyon farmakokinetik analizleri, VKİ'nin kabotegravirin maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur, bu nedenle VKİ bazında herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Geriatrik popülasyon:

Kabotegravirin popülasyon farmakokinetik analizi, yaşın kabotegravir maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur. >65 yaş deneklerde kabotegravir için farmakokinetik veriler sınırlıdır.

Böbrek Yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL <30 mL/dak ve diyalizde olmayan) olan denekler ile eşleştirilen sağlıklı denekler arasında klinik olarak önemli farmakokinetik farklar gözlemlenmemiştir. Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan (diyalizde olmayan) hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Kabotegravir diyaliz hastalarında araştırılmamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan denekler ile eşleştirilen sağlıklı denekler arasında klinik olarak önemli farmakokinetik farklar gözlemlenmemiştir. Hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Skoru A veya B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh Skoru C) kabotegravirin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez ve mutajenez

Kabotegravir, bakterilerde ve kültürü yapılmış memeli hücrelerinde *in vitro* testler ve bir *in vivo* kemirgen mikronükleus deneyi kullanılarak mutajenik veya klastojenik olmadığı gösterilmiştir. Fare ve sıçanda yapılan uzun süreli çalışmalarda kabotegravir karsinogenik değildi.

Üreme toksikolojisi çalışmaları

Kabotegravirin 1000 mg/kg/gün'e (önerilen maksimum insan dozunda MHRD insanlardaki maruziyetin >20 katı) kadar dozlarda verildiği sıçanlarda erkek veya dişi çiftleşmesi veya fertilitesi üzerinde herhangi bir fonksiyonel etki gözlemlenmemiştir.

Bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, kabotegravirin 2000 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (30 mg oral doz veya yaklaşık 1 kez 400 mg IM dozlarda MRHD'de insanlardaki maruziyetin

0,66 katı) gebe tavşanlara veya 1000 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (MRHD'de insanlardaki maruziyetin > 30 katı). Sıçanlarda, fetal büyümede değişiklikler (azaltılmış vücut ağırlıkları), 1000 mg/kg/gün dozunda gözlemlenmiştir. Gebe sıçanlarda yapılan çalışmalar, kabotegravirin plasentadan geçtiğini ve fetal dokuda tespit edilebildiğini gösterdi.

Carbotegravir 1000 mg/kg/gün dozunda (MRHD'de insanlardaki maruziyetin > 30 katı) doğum öncesi ve sonrası (PPN) sıçan çalışmalarında, doğum başlangıcında gecikme ve ölü doğum sayısında ve doğumdan hemen sonra yenidoğan ölümlerinde artış indükledi. Daha düşük bir 5 mg/kg/gün kabotegravir dozu sıçanlarda doğumun gecikmesi veya yenidoğan ölümü ile ilişkili değildi. Tavşan ve sıçan çalışmalarında fetusların sezaryen ile doğumu gerçekleştiğinde sağkalıma bir etkisi olmamıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Yüksek dozlarda kabotegravir ile uzun süreli günlük tedavinin etkisi, sıçanlarda (26 hafta) ve maymunlarda (39 hafta) tekrarlanan oral doz toksisite çalışmalarında değerlendirilmiştir. Sıçanlarda veya maymunlarda kabotegravir sırasıyla 1.000 mg/kg/gün veya 500 mg/kg/gün'e kadar dozlarda verildiğinde ilaca bağlı advers etkiler görülmemiştir.

14 günlük ve 28 günlük maymun toksisite çalışmasında, sistemik toksisite yerine lokal ilaç uygulamasının sonucu olarak, gastrointestinal (GI) etkiler (vücut ağırlığı kaybı, kusma, gevşek/sulu dışkı ve orta ila şiddetli dehidrasyon) gözlemlendi.

Sıçanlarda yapılan 3 aylık bir çalışmada, kabotegravir aylık subkütanöz (SC) enjeksiyonla (100 mg/kg/doza kadar); aylık IM enjeksiyonu (75 mg/kg/doza kadar) veya haftalık SC enjeksiyonu (100 mg/kg/doz) uygulandığında, herhangi bir advers etki kaydedilmedi ve yeni hedef organ toksisiteleri (400 mg IM dozunun MRHD'sinde insanlardaki maruziyetin > 30 katı maruziyetlerde).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat (sığır sütü)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Hipromelloz (E464)
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat

Tablet kaplama

Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol (E1521)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli polipropilen kapakla kapatılmış, polietilen yüzü indüksiyon ısı yalıtım kaplamalı beyaz HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişe. Her şişe 30 film kaplı tablet içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Bahar Sk. Özdilek River Plaza
Vyndham Grand No: 13 İç Kapı No: 61 Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2024/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.03.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ