

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOCABRIA 400 mg/2 mL enjeksiyonluk uzatılmış salımlı süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her 2 mL'lik flakon 400 mg kabotegravir içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk uzatılmış salımlı süspansiyon.

Beyaz ila açık pembe süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VOCABRIA enjeksiyonu, mevcut veya geçmiş viral direnç kanıtı bulunmayan ve geçmişte NNRTI ve INI sınıfından ajanlarla tedavi başarısızlığı öyküsü olmayan ve stabil bir antiretroviral rejimde virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1) yetişkinlerde İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisi için rilpivirin enjeksiyonu ile kombinasyon halinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VOCABRIA, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir.

Her bir enjeksiyon sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır.

VOCABRIA enjeksiyonu, HIV-1'in tedavisi için rilpivirin enjeksiyonu ile kombinasyon halinde endikedir, bu nedenle, önerilen dozlama için rilpivirin enjeksiyonu kullanma talimatına başvurulmalıdır.

VOCABRIA enjeksiyonuna başlamadan önce, sağlık mesleği mensupları gereken 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.

VOCABRIA ve rilpivirin enjeksiyonunun bırakılmasının ardından, aylık doz uygulandıysa son VOCABRIA enjeksiyonundan sonraki bir ay içinde, 2 ayda bir doz uygulandıysa son VOCABRIA enjeksiyonundan sonraki iki ay içinde alternatif ve tamamıyla baskılayıcı bir antiretroviral rejime başlanması çok önemlidir (bk. Bölüm 4.4).

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 (aylık doz önerileri için Tablo 2'ye ve 2 ayda bir doz önerileri için Tablo 3'e bakınız).

Pozoloji:

Yetişkinler

Oral başlangıç dönemi

Oral başlangıç olarak kullanıldığında, kabotegravir ve rilpivirine tolerabiliteyi değerlendirmek için yaklaşık bir ay (en az 28 gün) oral rilpivirin ile birlikte oral kabotegravir alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bir 30 mg kabotegravir tablet bir 25 mg rilpivirin tablet ile birlikte günde bir kez alınmalıdır. Rilpivirin ile uygulandığında, kabotegravir tabletleri, yemekle birlikte alınmalıdır (VOCABRIA tablet kullanma talimatına bakınız).

Tablo 1 Yetişkinlerde oral başlangıç dönemi doz ayarlaması

	Oral başlangıç
Tıbbi ürün	1 ay (en az 28 gün) için, akabinde başlangıç enjeksiyonu uygulanır. ^a
Kabotegravir	Günde 1 kez 30 mg
Rilpivirin	Günde 1 kez 25 mg

Aylık dozaj

Enjeksiyon başlangıcı (3 mL'ye karşılık gelen 600 mg)

Mevcut antiretroviral tedavinin veya oral başlangıç döneminin son gününde, yetişkinlerde önerilen ilk VOCABRIA enjeksiyonu dozu tek bir 600 mg intramüsküler enjeksiyondur. VOCABRIA enjeksiyonu ve rilpivirin enjeksiyonu, aynı ziyarette ayrı gluteal enjeksiyon bölgelerinde uygulanmalıdır.

Enjeksiyonun idamesi (2 mL'ye karşılık gelen 400 mg)

Başlangıç enjeksiyonundan sonra yetişkinlerde VOCABRIA'nın idame enjeksiyon dozu, aylık tek bir 400 mg intramüsküler enjeksiyondur. VOCABRIA enjeksiyonu ve rilpivirin enjeksiyonu, aynı ziyarette ayrı gluteal enjeksiyon bölgelerinde uygulanmalıdır. Hastalara, aylık 400 mg enjeksiyon çizelgesi tarihinden en fazla 7 gün öncesi veya sonrası enjeksiyon yapılabilir.

Tablo 2 Yetişkinlerde önerilen aylık intramüsküler doz ayarlaması

	Başlangıç enjeksiyonu	İdame enjeksiyonu
Tıbbi ürün	Enjeksiyonu, mevcut antiretroviral tedavinin veya oral başlangıç döneminin son gününde başlatınız (eğer kullanılıyorsa).	Enjeksiyonun başlatılmasından 1 ay sonra ve akabinde aylık olarak
VOCABRIA	600 mg	400 mg
Rilpivirin	900 mg	600 mg

2 Ayda Bir Doz Uygulaması

Başlangıç enjeksiyonları - bir ay arayla (600 mg dozu)

Mevcut antiretroviral tedavinin veya oral başlangıç döneminin son gününde, yetişkinlerde önerilen başlangıç VOCABRIA enjeksiyonu intramüsküler enjeksiyon olarak tek 600 mg dozudur.

Bir ay sonra, ikinci bir VOCABRIA 600 mg intramüsküler enjeksiyonu uygulanmalıdır. Hastalara planlanan doz tarihinden 7 gün öncesine veya sonrasına kadar ikinci 600 mg başlangıç enjeksiyonu verilebilir.

VOCABRIA enjeksiyonu ve rilpivirin enjeksiyonu aynı ziyarette farklı gluteal enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

Enjeksiyonların idamesi - 2 ay arayla (600 mg dozu)

Başlangıç enjeksiyonlarından sonra, yetişkinlerde önerilen VOCABRIA devam enjeksiyonu dozu 2 ayda bir intramüsküler enjeksiyon olarak uygulanan tek 600 mg dozudur. VOCABRIA enjeksiyonu ve rilpivirin enjeksiyonu aynı ziyarette farklı gluteal enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır. Hastalara planlanan 2 ayda bir 600 mg enjeksiyon doz tarihinden 7 gün öncesine veya sonrasına kadar ikinci 600 mg başlangıç enjeksiyonu verilebilir.

Tablo 3 Yetişkinlerde önerilen 2 ayda bir intramüsküler doz ayarlaması

	Başlangıç enjeksiyonu	İdame enjeksiyonu
Tıbbi ürün	Enjeksiyonu, mevcut antiretroviral tedavinin veya oral başlangıç döneminin son gününde başlatınız (eğer kullanılıyorsa). 1 ay sonra, ikinci bir başlangıç enjeksiyonu uygulanmalıdır.	Son enjeksiyonun başlatılmasından 2 ay sonra ve akabinde 2 ayda bir olarak
VOCABRIA	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

Ayda bir enjeksiyondan 2 ayda bir enjeksiyona yapılan geçişlerde doz önerileri

Ayda bir devam enjeksiyonu programından 2 ayda bir devam enjeksiyonu programına geçiş yapan hastalara, son 400 mg devam enjeksiyonu dozundan bir ay sonra tek 600 mg intramüsküler kabotegravir enjeksiyonu yapılmalı, daha sonra 2 ayda bir 600 mg enjeksiyonu yapılmalıdır.

2 ayda bir enjeksiyondan ayda bir enjeksiyona yapılan geçişlerde doz önerileri

2 ayda bir devam enjeksiyonu programından ayda bir devam enjeksiyonu programına geçiş yapan hastalara, son 600 mg devam enjeksiyonu dozundan iki ay sonra tek 400 mg intramüsküler kabotegravir enjeksiyonu yapılmalı, daha sonra ayda bir 400 mg enjeksiyonu yapılmalıdır.

Kaçırılan dozlar

Planlanmış bir enjeksiyon ziyaretini kaçıran hastalar, tedavinin devam etmesini sağlamak için klinik olarak yeniden değerlendirilmelidir. Kaçırılan bir enjeksiyondan sonra dozlama önerileri için Tablo 4 ve Tablo 5'e bakınız.

Aylık enjeksiyonun kaçırılması

Bir hasta planlanan enjeksiyon ziyaretini 7 günden fazla kaçırmayı planlıyorsa, oral tedavi (günde bir kez bir 30 mg VOCABRIA tableti ve bir 25 mg rilpivirin tableti), birbirini takip eden en fazla 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, VOCABRIA ve rilpivirinin son enjeksiyon dozlarından bir ay sonra (+/-7 gün) alınmalıdır. Enjeksiyon dozajı, Tablo 4'te önerildiği gibi oral dozlamanın tamamlandığı gün sürdürülmelidir.

Tablo 4 Aylık Enjeksiyon Dozlamasındaki Kaçırılan Enjeksiyonlar veya Oral Tedavi Sonrası VOCABRIA Enjeksiyon Dozlama Önerileri

Son enjeksiyondan bu yana geçen süre	Öneri
≤2 ay:	Aylık 400 mg enjeksiyon ile dozlama programına en kısa sürede devam ediniz
>2 ay:	Hastayı 600 mg dozunda yeniden başlatınız ve sonra aylık 400 mg enjeksiyon dozlama programını takip etmeye devam ediniz.

2 aylık enjeksiyonun kaçırılması

Bir hasta planlanan enjeksiyon ziyaretini 7 günden fazla kaçırmayı planlıyorsa, oral tedavi (günde bir kez bir 30 mg kabotegravir tablet ve bir 25 mg rilpivirin tablet), bir adet 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 son kabotegravir ve rilpivirin enjeksiyonu dozlarından bir ay (+/- 7 gün) sonra alınmalıdır. Tablo 5'te önerildiği gibi, enjeksiyon uygulamasına oral doz uygulaması tamamlandığı gün devam edilmelidir.

Tablo 5 2 ayda bir enjeksiyon dozu uygulanan hastalar için Kaçırılan Enjeksiyonlardan veya Oral Tedaviden Sonra Enjeksiyon Dozu Önerileri

Kaçırılan enjeksiyon ziyareti	Son enjeksiyondan beri geçen süre	Öneri (tüm enjeksiyonlar 3 mL'dir)
2. Enjeksiyon	≤2 ay	En kısa zamanda 600 mg enjeksiyonla devam edilmeli ve 2 ayda bir enjeksiyon programı sürdürülmelidir
	>2 ay	Hasta 600 mg dozuna tekrar başlatılmalı, ardından bir ay sonra ikinci bir 600 mg başlangıç enjeksiyonu uygulanmalıdır. Daha sonra 2 ayda bir enjeksiyon programı izlenmelidir.
3. Enjeksiyon veya sonrası	≤3 ay	En kısa zamanda 600 mg enjeksiyonla devam edilmeli ve 2 ayda bir enjeksiyon programı sürdürülmelidir
	>3 ay	Hasta 600 mg dozuna tekrar başlatılmalı, ardından bir ay sonra ikinci bir 600 mg başlangıç enjeksiyonu uygulanmalıdır. Daha sonra 2 ayda bir enjeksiyon programı izlenmelidir.

Uygulama şekli:

Sadece gluteal intramüsküler (IM) enjeksiyon kullanımı içindir. Yanlışlıkla damar içine enjeksiyon yapmamaya dikkat edilmelidir.

VOCABRIA enjeksiyonu bir sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır. Uygulama talimatları için, prospektüsteki “Kullanım Talimatları” bölümünü e bakınız. Enjeksiyon için süspansiyonu hazırlarken sızıntıyı önlemek için bu talimatları dikkatlice takip ediniz.

VOCABRIA enjeksiyonu daima rilpivirin enjeksiyonuyla birlikte uygulanmalıdır. Enjeksiyonların sıralaması önemli değildir. Önerilen rilpivirin dozu için rilpivirin ürün bilgileri esas alınmalıdır.

VOCABRIA enjeksiyonunu uygularken, sağlık personeli, iğne uzunluğunun gluteus kasına ulaşmak için yeterli olduğundan emin olmak için hastanın Vücut Kitle İndeksini (VKİ) dikkate almalıdır.

Flakonu sıkıca tutunuz ve tam 10 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayınız. Flakonu ters çeviriniz ve resüspansiyonu kontrol ediniz. Süspansiyon eşit dağılmamışsa, flakonu tekrar çalkalayınız. Küçük hava kabarcıkları görülmesi normaldir.

Enjeksiyonlar ventrogluteal (önerilen) veya dorsogluteal bölgelere uygulanmalıdır.

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 eşzamanlı kullanım kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin sonlandırılmasını takiben direnç riski

Viral direnç gelişimi riskini en aza indirmek için VOCABRIA aylık olarak uygulandığında son enjeksiyondan en fazla 1 ay sonra ve 2 ayda bir olarak uygulandığında son enjeksiyondan en fazla 2 ay sonra alternatif, tam supresif antiretroviral rejime geçiş yapılması önemlidir.

Virolojik başarısızlıktan şüpheleniliyorsa, mümkün olan en kısa sürede alternatif bir rejime geçilmelidir.

VOCABRIA enjeksiyonun uzun etkili özellikleri

Kabotegravirin rezidüel konsantrasyonları uzun süreler (12 aya kadar veya daha uzun) boyunca hastaların sistemik sirkülasyonunda kalabilir. Bu nedenle, ürün sonlandırılacağı zaman

hekimler VOCABRIA enjeksiyonun uzatılmış salım karakteristiğini göz önünde bulundurmalıdır (bkz. Bölüm 4.5., 4.6., 4.7. ve 4.9).

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 ≥ 30 kg/m². 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 ≥ 30 kg/m² 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 ürünleri, 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 karaciğer toksisitesi 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 karaciğer toksisitesinden şüpheleniliyorsa VOCABRIA ile tedavi kesilmelidir (VOCABRIA enjeksiyonunun uzun etkili özelliklerine bakınız).

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 başvurmalıdır.

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

Tıbbi ürünler ile etkileşimler

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

Rifabutin ile VOCABRIA enjeksiyonunun birlikte eşzamanlı kullanılması önerilmez (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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VOCABRIA enjeksiyonu, HIV-1 tedavisi için rilpivirin enjeksiyonu ile kombinasyon halinde endikedir, bu nedenle ilişkili etkileşimler için rilpivirin enjeksiyonu ile ilgili kullanma talimatına başvurulmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin 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 ve Tablo 6). Maksimum klinik UGT1A1 inhibisyonu temsil eden kötü UGT1A1 metabolizörlerinde, oral kabotegravirin ortalama EAA, C_{maks} ve C_{tau} düzeyleri 1,5 kata kadar yükselmiştir. UGT1A1 inhibitörlerinin (örn. atazanavir, erlotinib, sorafenib) varlığında VOCABRIA için önerilen bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

Kabotegravir, bir 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 farmakokinetikleri üzerine etkisi

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

In vitro kabotegravir organik anyon taşıyıcıları (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) ve OAT3'ü ($IC_{50}=0,41 \mu M$) inhibisyona uğratmıştır. Bu yüzden, düşük terapötik indeksli OAT1/3 substratı ilaçlarla (örn. metotreksat) birlikte doz uygulaması yapıldığında dikkat edilmesi önerilmektedir.

VOCABRIA ve rilpivirin enjeksiyonları, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için bütün bir rejim olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve HIV tedavisi için diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır. VOCABRIA ve rilpivirin enjeksiyonlarının durdurulması ve alternatif bir antiviral tedavinin başlatılması gerektiğinde, diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle ilaç-ilaç etkileşimleri hakkında aşağıdaki bilgiler verilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). *In vitro* ve klinik ilaç etkileşim profiline dayanarak, kabotegravirin proteaz inhibitörleri, nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, integraz inhibitörleri, giriş inhibitörleri ve ibalizumab dahil diğer anti-retroviral ilaçların konsantrasyonlarını değiştirmesi beklenmez.

Kabotegravir enjeksiyonu ile ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Tablo 6'te 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_t ” olarak gösterilir).

Tablo 6 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 C_t ↔ % 0	Etravirin, kabotegravir plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde değiştirmedir. Etravirin ile birlikte uygulandığında VOCABRIA enjeksiyon dozunun ayarlamasına gerek yoktur.

Non-nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitorü: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ EAA ↑ % 12 C _{maks} ↑ % 5 C _τ ↑ % 14 Rilpivirin ↔ EAA ↓ % 1 C _{maks} ↓ % 4 C _τ ↓ % 8	Rilpivirin, kabotegravir plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde değiştirmedir. Rilpivirin ile birlikte uygulandığında VOCABRIA enjeksiyon dozunun ayarlamasına gerek yoktur.
<i>Antikonvülsanlar</i>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolik indükleyiciler kabotegravir plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir, eşzamanlı kullanım kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<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 C _τ ↓ % 8	Rifabutin, kabotegravirin plazma konsantrasyonunu azaltabilir. Eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.
<i>Oral Kontraseptifler</i>		
Etinil estradiol (EE) ve Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ EAA ↑ % 2 C _{maks} ↓ % 8 C _τ ↔ % 0 LNG ↔ EAA ↑ % 12 C _{maks} ↑ % 5 C _τ ↑ % 7	Kabotegravir, etinil estradiol ve levonorgestrel plazma konsantrasyonlarını klinik olarak anlamlı ölçüde değiştirmedir. VOCABRIA 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

Kabotegravir gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. VOCABRIA'nın insan gebeliği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Kabotegravir, bir enjeksiyondan sonra 12 ay veya daha uzun bir süre boyunca sistemik dolaşımında tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Gebelik boyunca VOCABRIA enjeksiyonu 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. Kabotegravir, son kabotegravir enjeksiyonundan sonra 12 ay veya daha uzun bir süre boyunca insan sütünde bulunabilir.

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 enjeksiyon tedavisi sırasında baş dönmesi, yorgunluk ve uyku halinin bildirildiği söylenmelidir. Hastanın klinik durumu ve VOCABRIA enjeksiyonunun 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 (AR'ler) enjeksiyon yeri reaksiyonları (%84), baş ağrısı (%12'ye kadar) ve pireksidir⁴ (%10).

2 ayda bir kez doz uygulanan ATLAS-2M çalışmasında en sık bildirilen AR'ler enjeksiyon yeri reaksiyonları (%76), baş ağrısı (%7) ve pireksidir⁴ (%7).

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

Advers reaksiyonların tablolananmış listesi

Kabotegravir veya rilpivirin için tanımlanmış advers reaksiyonlar, vücut sistem organ sınıfı ve sıklığına göre Tablo 7'de 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 7 Advers reaksiyonların tablo halinde özeti¹

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Sıklık Kategorisi	VOCABRIA + rilpivirin rejimi için istenmeyen etkiler
Bağışıklık 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 Vazovagal reaksiyonları (enjeksiyonlara yanıt olarak)
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	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı ⁴ ve rahatsızlık hissi, nodül, sertleşme) Yüksek ateş ⁵
	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (şişme, eritema, prurit, morarma, sıcaklık, hematoma) Yorgunluk Asteni Kırgınlık
	Yaygın olmayan	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (selülit, apse, anestezi, hemoraji, renk bozukluğu)
Araştırmalar	Yaygın	Kilo artışı
	Yaygın olmayan	Transaminaz artışı Kan bilirubin artışı

¹Tanımlanan 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: karın ağrısı, 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.

⁴Nadiren geçici yürüme bozukluğuna neden olabilir.

⁵Yüksek ateş, 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

Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (EBR)

Gönüllülerin %1'e kadar bir oranı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları nedeniyle VOCABRIA + rilpivirin tedavisini bırakmıştır. Ayda bir doz uygulamasında, gönüllülerin %84'e kadar bir oranı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirmiştir; 30393 enjeksiyonda 6815 enjeksiyon bölgesi reaksiyonu bildirilmiştir. 2 ayda bir uygulama yapıldığında, hastaların %76'sında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir; 8470 enjeksiyonda 2507 enjeksiyon bölgesi reaksiyonu bildirilmiştir.

Reaksiyonların şiddeti genellikle hafif (Derece 1, deneklerin % 70-75'i) veya orta (Derece 2, deneklerin % 27-36'sı) idi. Deneklerin % 3-4'ünde şiddetli (Derece 3) EBR görülmüştür ve deneklerin hiçbirinde Derece 4 EBR görülmemiştir. Genel EBR olaylarının medyan süresi 3 gündü. EBR bildiren deneklerin yüzdesi zaman içinde azalmıştır.

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). Ayrı 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 haftalık zaman noktasında, ATLAS-2M çalışmasında ayda bir ve 2 ayda bir CAB+RPV doz kollarındaki medyan ağırlık artışı 1,0 kg'dır.

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 artı 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 artı rilpivirin ile yapılan klinik çalışmalarda lipazlarda artış görülmüştür; Derece 3 ve 4 lipaz artışları, CAR ile kıyasla, VOCABRIA + rilpivirin ile daha yüksek insidansa 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 monitörizasyon 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. VOCABRIA enjeksiyonu aşırı dozunun yönetiminde, bir enjeksiyonu takiben ilaca uzun süre maruz kalındığı dikkate alınmalıdır.

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 replikasyon döngüsü için gerekli olan retroviral deoksiribonükleik asit (DNA) entegrasyonunun zincir transferi adımını bloke ederek HIV integrasını inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Hücre kültüründe antiviral aktivite

Kabotegravir, periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH'ler) 0,22 nM'nin %50 (EC50)'si, 293T hücrelerinde 0,74 nM ve MT-4 hücrelerinde 0,57 nM değerleri ile viral replikasyonu azaltmak için gerekli olan ortalama kabotegravir konsantrasyonu ile 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 tıbbi ürünler ile 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 ve 10 aralığında FC'ye yol açmış 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 sayısı, 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 taşımıştır: 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 taşımıştır. Her üç DVB de başarısızlıkta rilpivirine direnç ile ilişkili bir substitüsyon taşımıştır: E138A, E138E/K veya E138K ve rilpivirine azalmış fenotipik duyarlılık göstermiştir. Bu üç DVB'den ikisinde, başarısızlıkta gözlemlenen rilpivirine direnç ile ilişkili substitüsyonlar da başlangıçta PKMHIV-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 DVBkriterlerini karşılamıştır: Q8W kolunda 8 denek (%1,5), Q4W kolunda 2 denek (%0,4). 8 denek 24. haftadaki zaman noktasında veya bu noktadan önce DVBkriterlerini karşılamıştır.

Başlangıçta Q8W kolunda, 5 denekte rilpivirin 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 denegın 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 rilpivirin 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 rilpivirine fenotipik duyarlılıkta düşüş görülmüştür. İki denekte de ayrıca INSTI direnciyle ilişkili mutasyonlar olarak SVF'de Q148R + W138E/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 tedaviye (ART) naiv 629 denek, 20 hafta boyunca dolutegravir integraz 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 sonlanımnoktası, 48. haftada plazma HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL olan gönüllülerin oranıdır (ITT-E popülasyonu için snapshot 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 için temel başlangıç faktörlerine göre sonuçlar da dahil olmak üzere birincil sonlanım noktası ve diğer 48. hafta sonuçları Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8 FLAIR and ATLAS'ın Randomize Tedavisinin 48. Haftadaki Virolojik Sonuçları (Anlık durum analizi)

	FLAIR		ATLAS		Havuzlanmış Veriler	
	VOCABRI A + RPV N=283	CAR N=283	VOCABRI A + RPV N=308	CAR N=308	VOCABRI A +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/çalışm a ilacının bırakılması (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Diğer nedenlerle çalışmanın/çalışm a 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 9 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

FLAIR ve ATLAS çalışmalarında, başlangıç özellikleri (CD4+ sayısı, cinsiyet, ırk, VKİ, yaş, başlangıç üçüncü ilaç 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 kabotegravir enjeksiyonunun etkinliği ve güvenliliği bir Faz IIIb randomize, çok merkezli, paralel kollu, açık etiketli, eşit etkinlik 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 kabotegravir artı rilpivirin enjeksiyon rejimi aldı. Başlangıçta non-CAB/RPV 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 kabotegravir 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 kabotegravir 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 artı 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 plan deneklerin oranıdır (ITT-E popülasyonu için anlık durum algoritması).

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

Tablo 10 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 11 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 (%)	
		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 ≥30 kg/m ²	3/409 (0,7) 6/113 (5,3)	3/425 (0,7) 2/98 (2,0)
Yaş (yıl)	<35 35 ila <50 >50	4/137 (2,9) 3/242 (1,2) 2/143 (1,4)	1/145 (0,7) 2/239 (0,8) 2/139 (1,4)
Geçmiş CAB/RPV maruziyeti	Yok 1-24 hafta >24 hafta	5/327 (1,5) 3/69 (4,3) 1/126 (0,8)	5/327 (1,5) 0/68 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, $p=0,04$; ≥ 30 kg/m²'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 ≥ 30 kg/m² (bkz. Tablo 12).

Tablo 12 Rilpivirin direnci ilişkili mutasyonların önemli bazal faktörlerinin varlığına göre virolojik yanıtlar, Alt Tip A6/A11, VKİ ≥ 30 kg/m²

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) %21; 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 enjeksiyonu ile 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 düzey ile yüksek arasındadır. Faz III çalışmalarına katılan sağlıklı veya HIV ile enfekte deneklerde C_{tau} için denek arası % CVb, çalışmalarda %39 ile %48 arasında değişmiştir. Uzun etkili kabotegravir enjeksiyonunun tek doz uygulamasıyla %41 ile %89 arasında değişen daha yüksek denek arası değişkenlik gözlemlenmiştir.

Tablo 13 Günde bir kez oral kabotegravir ve başlangıç, ayda bir kez ve 2 ayda bir kez devam intramüsküler enjeksiyonlarından sonraki farmakokinetik parametreler

Doz Fazı	Doz Rejimi	Geometrik Ortalama (5., 95. Yüzdelik) ^a		
		$EAA_{(0-tau)}^b$ (mcg·saat/mL)	C_{maks} (mcg/mL)	C_{tau} (mcg/mL)
Oral Başlangıç ^c	30 mg günde bir kez	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Başlangıç enjeksiyonu ^d	600 mg IM Başlangıç Dozu	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Aylık enjeksiyon ^e	400 mg IM ayda bir kez	2415 (1494, 3645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
2 ayda bir enjeksiyon ^e	600 mg IM 2 ayda bir kez	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Farmakokinetik (FK) parametre değerleri, aylık rejimde FLAIR ve ATLAS çalışmalarındaki, 2 ayda bir uygulanan rejimde ATLAS-2M çalışmasındaki hastalar için popülasyon FK modellerinin bireysel post-hoc tahminlerine dayanmaktadır.

^b τ doz aralığıdır: oral uygulama için 24 saat; uzatılmış salımlı enjektabl süspansiyonla IM enjeksiyon için 1 ay.

^c Oral giriş dönemi farmakokinetik parametre değerleri kararlı durumu temsil etmektedir.

^d Başlangıç dozu son oral dozla aynı gün uygulandığı için, başlangıç enjeksiyonunun C_{maks} değerleri öncelikle oral dozdan sonraki değerleri temsil etmektedir; ancak, $EAA_{(0-tau)}$ ve C_{tau} değerleri başlangıç enjeksiyonunu temsil etmektedir. OLI olmadan uygulandığında (DTI n=10), gözlemlenen geometrik ortalama (5., 95. persentil) CAB C_{maks} (başlangıç enjeksiyonundan 1 hafta sonra) 1,89 mcg/mL (0,438, 5,69) ve CAB C_{tau} 1,43 mcg/mL (0,403, 3,90) olmuştur.

^e Aylık ve 2 ayda bir enjeksiyonların farmakokinetik parametre değerleri 48. Hafta verilerini temsil etmektedir.

Emilim:

Kabotegravir enjeksiyonu, uzun süreli plazma konsantrasyonları ile sonuçlanan gluteal kastan sistemik dolaşıma yavaş emilimin sonucu olarak emilim ile sınırlı (ikidurumlu) kinetikler sergiler. Tek bir intramüsküler dozu takiben, plazma kabotegravir konsantrasyonları ilk gün saptanabilir ve 7 günlük medyan T_{maks} ile maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için kademeli olarak artar. Kabotegravir, tek bir enjeksiyonun uygulanmasından 52 hafta veya daha uzun bir süre sonra plazmada tespit edilmiştir. Farmakokinetik kararlı duruma 44 hafta içinde ulaşılır.

Plazma kabotegravir maruziyeti, 100 ila 800 mg arasındaki dozların tekli ve tekrarlanan IM enjeksiyonunu takiben dozla orantılı veya orantıdan biraz daha az artar.

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 ekstreseleler 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 intramüsküler enjeksiyonu (IM) takiben ≤0,08 idi.

Kabotegravir, beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunur. Kabotegravir uzun etkili enjeksiyon artı rilpivirin uzun etkili enjeksiyon rejimi alan HIV ile enfekte deneklerde, kabotegravir BOS'un plazma konsantrasyonuna oranı [medyan (aralık)] (n=16) 0,003 (aralık: 0,002-0,004) idi ve kararlı durumda uzun etkili bir kabotegravir (Q4W veya Q8W) enjeksiyonunu takiben bir hafta plazmada karşılık gelen medyan bağlanmamış kabotegravir konsantrasyonlarından daha yüksekti. 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, 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:

Kabotegravir ortalama görünür terminal faz yarılanma ömrü emilim hızı sınırlıdır ve tek doz IM enjeksiyonundan sonra 5,6 ila 11,5 hafta arasında olduğu tahmin edilmektedir. Oral ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha uzun görünür yarılanma ömrü, enjeksiyon bölgesinden sistemik dolaşıma eliminasyonu yansıtır. Görünür CL/F; 0,151 L/saat idi.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Plazma CAB maruziyeti, 100 ila 800 mg arasında değişen dozların tekli ve tekrarlanan IM enjeksiyonunu takiben dozla orantılı veya orantıdan biraz daha az artar.

Polimorfizmler:

Sağlıklı ve HIV ile enfekte denek çalışmalarının bir meta-analizinde, zayıf kabotegravir metabolizması sağlayan UGT1A1 genotiplerine sahip HIV enfekte denekler, uzun etkili enjeksiyon uygulamasını takiben UGT1A1 yoluyla normal metabolizmayla ilişkili genotiplere sahip deneklerle karşılaştırıldığında kararlı durum kabotegravir EAA, C_{maks} ve C_{tau} 'da 1,2 kat ortalama artışa sahipti. Bu farklılıkların klinik ilgili 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:

Yapılan 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.

HBV/HCV ile Eşzamanlı Enfekte Olmuş Hastalar:

Eşzamanlı HBV enfeksiyonu olan deneklerde kabotegravirin kullanımına ilişkin veri yoktur. Eşzamanlı HCV enfeksiyonu olan deneklerde kabotegravirin kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 karsinojenik değildi.

Üreme toksikolojisi çalışmaları

Kabotegravirin 1000 mg/kg/gün'e (önerilen maksimum insan dozunda 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 olan maternal toksik doza kadar (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.

Kabotegravir 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 (yaklaşık MRHD'deki insan maruziyetinin 10 katı) kabotegravir dozu sıçanlarda doğumun gecikmesi veya yenidoğan ölümü ile ilişkili değildi. Tavşan ve sıçan çalışmalarında fetusların sezaryen ile doğumu gerçekleştiğinde sağkalıma bir etkisi olmamıştır. Maruz kalma oranı göz önüne alındığında, insanlara olan ilgisi bilinmemektedir.

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

Mannitol (E421)
Polisorbat 20 (E432)
Makrogol (E1521)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Uyumluluk çalışmaları bulunmadığı durumda, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış Flakon

24 ay

Enjektördeki süspansiyonun raf ömrü

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin 25°C'de 2 saat boyunca devam ettiği kanıtlanmıştır. Süspansiyon enjektörün içine bir kez çekildikten sonra, enjeksiyon mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır, en fazla 2 saat saklanabilir. Eğer 2 saat aşılsa ilaç, enjektör ve iğne atılmalıdır. Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanmadan önceki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Açılmamış Flakon

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

Enjektördeki süspansiyon

Açıldıktan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kabotegravir, 400 mg enjeksiyonluk uzatılmış salımlı süspansiyon içeren bromobütil kauçuk tıpa ve koyu gri plastik geçme kapaklı gri bir alüminyum üst contaya sahip 2 mL'lik kahverengi tip 1 cam flakonda sunulmaktadır.

Dereceli enjektör

0,2 mL'de bir hacim işareti gösteren bir adet 5 mL steril, tek kullanımlık enjektör.

Her bir ambalajda, 1 flakon (400 mg), 1 enjektör, 1 flakon adaptörü ve 1 enjeksiyon iğnesi (0,65 mm, 38 mm [23G, 3,8 cm]) bulunmaktadır.

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.

VOCABRIA enjeksiyonunun kullanımı ve elde taşınması ile ilgili tüm talimatlar kullanma talimatında verilmektedir (bkz. Kullanım Talimatları).

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)

2024/161

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.05.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ