Fachinformation

VOCABRIA Depot-Injektionssuspension

NP-DE-CBR-WCNT-210006

Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

400 mg

Vocabria 400 mg Depot-Injektionssuspension

600 mg

Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

400 mg

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Cabotegravir in 2 ml.

600 mg

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Cabotegravir in 3 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension.
Weiße bis hellrosafarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

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

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

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

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

Dosierung

Erwachsene

Orale Einleitungsphase („oral lead-in")

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

Siehe Tabelle 1

Monatliche Dosierung

Initiierungsphase (600 mg, entspricht einer 3 ml-Dosis)
Am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase („oral lead-in") ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion bei Erwachsenen eine intramuskuläre Injektion von 600 mg. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.

Erhaltungsphase – Monatliche Folgeinjektionen (400 mg, entspricht einer 2 ml-Dosis)
Nach der Initiierungsphase beträgt die Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase für Erwachsene einmal monatlich 400 mg als intramuskuläre Injektion. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen in der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der monatlichen 400 mg Injektion erhalten.

Siehe Tabelle 2

Dosierung alle 2 Monate

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

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

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

Erhaltungsphase – Folgeinjektionen im Abstand von 2 Monaten (600 mg)
Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase für Erwachsene 600 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen während der

Tabelle 1: Dosierungsschema für die orale Einleitungsphase bei Erwachsenen

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

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

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung während des monatlichen intramuskulären Dosierungsschemas bei Erwachsenen

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

Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum für die zweimonatliche 600 mg Injektion erhalten.

Siehe Tabelle 3

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

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

Versäumte Injektionen

Patienten, die einen geplanten Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Fortführung der Therapie weiterhin angemessen ist. Siehe Tabellen 4 und 5 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

Geplante Überbrückung („oral bridging") eines Injektionsbesuchs (monatliche Dosierung)
Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingenommen werden, um bis zu 2 aufeinanderfolgende monatliche Injektionen zu überbrücken. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

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

Siehe Tabelle 4

Geplante Überbrückung ("oral bridging") eines Injektionstermins (zweimonatliche Dosierung)
Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Vocabria-Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionsbesuch zu überbrücken. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven ART (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte 2 Monate (+/–7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung erfolgen, so wie in Tabelle 5 empfohlen.

Siehe Tabelle 5

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

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

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung während des zweimonatlichen intramuskulären Dosierungsschemas bei Erwachsenen

	INITIIERUNGSPHASE	ERHALTUNGSPHASE
Arzneimittel	**Therapiebeginn mit der Injektion am letzten Tag entweder der bestehenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet). Einen Monat später sollte eine zweite Initiierungsinjektion erfolgen.**	**Zwei Monate nach der letzten Injektion der Initiierungsphase und anschließend alle zwei Monate**
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungstherapie („oral bridging") für Patienten mit monatlichem Injektionsschema

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

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

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

der Leber (Child-Pugh-Score C [siehe Abschnitt 5.2]) untersucht. Wenn Cabotegravir bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko einer Resistenz nach Behandlungsabbruch

Um das Risiko der Entwicklung einer Virusresistenz zu minimieren, ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen.

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

Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion

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

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2, Absatz „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion", Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Vocabria erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen Einleitungsphase angewendet, um Patienten mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren. Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden (siehe Abschnitt „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion").

HBV-/HCV-Koinfektion

Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion wurden aus Studien mit Vocabria ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten.
Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

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

Opportunistische Infektionen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

wirkungen die Fachinformation für Rilpivirin hinzugezogen werden.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

Cabotegravir wird primär durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A9 metabolisiert. Arzneimittel, die starke UGT1A1- oder UGT1A9-Induktoren sind, vermindern voraussichtlich die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir, was zu einer fehlenden Wirksamkeit führt (siehe Abschnitt 4.3 und nachstehende Tabelle 6). Bei schlechten Metabolisierern von UGT1A1, die eine maximale klinische UGT1A1-Hemmung aufweisen, stiegen die mittlere AUC, C_{max} und C_{tau} von oralem Cabotegravir um das bis zu 1,5-Fache an. Der Einfluss eines UGT1A1-Inhibitors kann etwas ausgeprägter sein, jedoch ist dieser Anstieg vorraussichtlich nicht klinisch relevant, wenn die Sicherheitsmargen von Cabotegravir in Betracht gezogen werden. Daher werden in Anwesenheit von UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Erlotinib, Sorafenib) keine Dosierungsanpassungen für Vocabria empfohlen.

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

Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

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

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

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

Es wurden keine Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Cabotegravir-Injektion durchgeführt. Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 6 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „Cτ” die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

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

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Studien mit monatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bis zu 84 %), Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber[4] (10 %).
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ATLAS-2M Studie mit zweimonatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (76 %), Kopfschmerzen (7 %) und Fieber[4] (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 7 auf Seite 6

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Tabelle 6: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria zu Beginn der Injektionen nach der Anwendung von Etravirin ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der Vocabria-Injektion bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin ist nicht notwendig.
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Vocabria und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Vocabria mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 8 %	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Cabotegravir verringern. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Vocabria ist nicht notwendig.

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

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

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

Tabelle 7: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1]

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression Angst Abnorme Träume Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz Vasovagale Reaktionen (auf Injektionen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz[2] Flatulenz Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag[3]
	Gelegentlich	Urtikaria* Angioödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen und Unbehagen, Knötchen, Induration) Fieber[4]
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Rötung, Pruritus, blaue Flecken, Wärme, Hämatom) Müdigkeit Asthenie Unwohlsein
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Phlegmone, Abszess, Anästhesie, Blutung, Verfärbung)
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Erhöhte Transaminase Erhöhtes Bilirubin im Blut

[1] Die Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen basiert auf allen gemeldeten Ereignissen und ist nicht auf jene Ereignisse beschränkt, bei denen der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung gesehen hat.
[2] Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch.
[3] Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.
[4] Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur. Die meisten Fieber-Ereignisse wurden innerhalb einer Woche nach den Injektionen gemeldet.
* Siehe bitte Abschnitt 4.4

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

In-vivo-Resistenz
Die Anzahl der Teilnehmer, die die Kriterien für ein bestätigtes virologisches Versagen (CVF) erfüllten, war in den gepoolten FLAIR- und ATLAS-Studien niedrig. In der gepoolten Analyse gab es 7 CVFs bei Cabotegravir plus

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Gepoolte Daten
Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten in der gepoolten Analyse des Arms Vocabria plus Rilpivirin bei 38 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nichtkaukasisch, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine Anzahl von $CD4^+$-Zellen von weniger als 350 Zellen pro mm^3. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

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

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

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse zu Woche 48, einschließlich dem Ansprechen nach relevanten Baseline-Faktoren, der Studien FLAIR und ATLAS sind in den Tabellen 8 und 9 aufgeführt.

Siehe Tabellen 8 und 9 auf Seite 8

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

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

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

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

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

* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.
† Umfasst Patienten, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht supprimiert (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml) waren
N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (number); KI = Konfidenzintervall; CAR = *current antiretroviral regimen*, aktuelle antiretrovirale Therapie

Tabelle 9: Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 nach relevanten Baseline-Faktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten aus den Studien FLAIR und ATLAS	
		Vocabria + RPV N = 591 n/N (%)	**CAR N = 591 n/N (%)**
Baseline CD4+ (Zellen/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geschlecht	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Schwarz/afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatisch/andere	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Alter (Jahre)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
ART zu Baseline	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTIs	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = Body-Mass-Index
PI = Protease-Inhibitor
INI = Integrase-Inhibitor
NNRTI = Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

mit den Injektionen begann („Direct to Injection“ (DTI)-Gruppe) (n = 111), gebildet wurde.

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

Dosierung alle 2 Monate
Virologisch supprimierte Patienten (seit mindestens 6 Monaten auf stabiler ART)
Die Wirksamkeit und Sicherheit der alle 2 Monate angewendeten Vocabria-Injektion wurde in einer randomisierten, multizentrischen, parallelen, offenen, Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIIb, ATLAS-2M (207966), beurteilt. Die Primäranalyse fand statt, nachdem alle Teilnehmer den Besuch zu Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

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

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

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

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

2,2) entsprach dem Nichtunterlegenheitskriterium (obere Grenze des 95 % KI unter 4 %).

Siehe Tabellen 10 und 11

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

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

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

Post-hoc-Analysen

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

Tabelle 10: Virologisches Ansprechen einer randomisierten Behandlung in der Studie ATLAS-2M zu Woche 48 (Snapshot-Analyse)

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

* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

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

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

Tabelle 11: Anteil der Patienten mit einer HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 nach relevanten Baseline-Faktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Baseline-Faktoren		**Anzahl Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)**	
		Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	**Monatliche Dosierung (Q4W)**
Baseline CD4+-Zellen (Zellen/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 bis < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-kaukasisch	4/152 (2,6)	0/130
	Schwarz/afroamerikanisch	4/101 (4,0)	0/90
	Nicht-schwarz/ afroamerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Alter (Jahre)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 – 24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128

BMI = Body-Mass-Index

Die BFA zeigte, dass Rilpivirin-Resistenzmutationen (Inzidenzratenverhältnis IRR = 21,65; p < 0,0001), HIV-1-Subtyp A6/A1 (IRR = 12,87; p < 0,0001) und Body-Mass-Index (IRR = 1,09 pro Einheitsanstieg; p = 0,04; IRR = 3,97 von ≥ 30 kg/m²; p = 0,01) mit CVF assoziiert waren. Andere Variablen wie die Dosierung Q4W oder Q8W, das weibliche Geschlecht oder CAB/INSTI-Resistenzmutationen waren nicht mit dem Auftreten eines CVF assoziiert. Eine Kombination von mindestens 2 der folgenden relevanten Baseline-Faktoren war mit einem erhöhten CVF-Risiko verbunden: Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m² (siehe Tabelle 12 auf Seite 10).

Der Anteil der Patienten mit CVF war bei den Patienten mit mindestens zwei dieser Risikofaktoren höher als bei Patienten mit keinem

oder nur einem Risikofaktor; dabei trat ein CVF bei 6 von 24 Patienten [25,0 %, 95 %-KI (9,8 %; 46,7 %)] mit der zweimonatlichen Injektion und bei 5 von 33 Patienten mit der monatlichen Injektion auf [15,2 %, 95 %-KI (5,1 %; 31,9 %)].

Orale Überbrückungstherapie mit anderen ART

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Siehe Tabelle 13

Resorption

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

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

Verteilung

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

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

Cabotegravir ist im Liquor nachweisbar. Bei HIV-infizierten Patienten, die ein Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionsschema erhielten, betrug das Liquor-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis [Median (Bereich)] (n = 16)

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

Baseline-Faktoren (Anzahl)	Virologisches Ansprechen (%)[2]	Bestätigtes virologisches Versagen, CVF (%)[3]
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0)[4]
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3)[5]
GESAMT (95 % Konfidenzintervall)	1.231/1.431 (86,0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1.431 (1,6)[6] (1,0 %; 2,4 %)

[1] HIV-1-Subtyp-A1- oder -A6-Klassifikation basierend auf dem Los Alamos National Library Panel aus der HIV-Sequenzdatenbank (Juni 2020)
[2] Basierend auf dem FDA Snapshot-Algorithmus von RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 für ATLAS, in Woche 124 für FLAIR, in Woche 152 für ATLAS-2M.
[3] Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA ≥ 200 Kopien/ml.
[4] Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 2 %; negativer prädiktiver Wert (NPV) 98,5 %; Sensitivität 34,8 %; Spezifität 71,9 %
[5] PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; Sensitivität 47,8 %; Spezifität 96,7 %
[6] Analyse-Datensatz mit allen nicht fehlenden Kovariaten für die Baselinefaktoren (von insgesamt 1.651 Patienten).

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

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

[a] Die pharmakokinetischen (PK) Parameterwerte basierten auf individuellen Post-hoc-Schätzungen aus PK-Populationsmodellen für Patienten im monatlichen Schema der FLAIR- und ATLAS-Studien und im zweimonatlichen Schema in der ATLAS-2M-Studie.
[b] „tau” ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die Einnahme, 1 Monat für die monatliche und 2 Monate für die zweimonatlichen i. m. Injektionen der Depot-Injektionssuspension.
[c] Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitung stellen den Steady State dar.
[d] Die anfänglichen C_{max}-Injektionswerte spiegeln primär die orale Dosierung wider, da die Initiierungsinjektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Die $AUC_{(0-tau)}$- und C_{tau}-Werte spiegeln hingegen die Injektionsphase wider. Ohne orale Einleitungsphase (DTI n = 110) lag der beobachtete geometrische Mittelwert (5., 95. Perzentile) von CAB C_{max} (1 Woche nach der Initiierungsinjektion) bei 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) und von CAB C_{tau} bei 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).
[e] Die monatlichen und zweimonatlichen pharmakokinetischen Injektionsparameterwerte stellen die Daten in Woche 48 dar.

0,003 (Bereich: 0,002 bis 0,004) eine Woche nach einem Steady State durch eine langwirksame Cabotegravir-Injektion (Q4W oder Q8W). Entsprechend den therapeutischen Cabotegravir-Konzentrationen im Liquor betrug die HIV-1-RNA im Liquor (n = 16) < 50 Kopien/ml bei 100 % der Teilnehmer und < 2 Kopien/ml bei 15/16 (94 %) der Teilnehmer. Zum selben Zeitpunkt betrug die HIV-1-RNA im Plasma (n = 18) < 50 Kopien/ml bei 100 % der Teilnehmer und < 2 Kopien/ml bei 12/18 (66,7 %) der Teilnehmer.

In vitro war Cabotegravir kein Substrat des Organo-Anionen-Transporter-Polypeptids (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 oder des Organo-Kation-Transporters (OCT1).

Biotransformation

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

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

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Polymorphismen

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

Besondere Patientengruppen

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

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

Body-Mass-Index (BMI)
Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des BMI auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des BMI nötig.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

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

Studien zur Reproduktionstoxizität

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

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

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

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

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

In einer 3-monatigen Studie bei Ratten wurden keine Nebenwirkungen und keine neuen Zielorgane für Toxizität beobachtet, wenn Cabotegravir monatlich subkutan (s. c.) (bis zu 100 mg/kg/Dosis), monatlich i. m. (bis zu 75 mg/kg/Dosis) oder wöchentlich s. c.

(100 mg/kg/Dosis) injiziert wurde (> 30-Fache der menschlichen Exposition bei MRHD von 400 mg i. m.).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Polysorbat 20 (E 432)
Macrogol (E 1521)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit der Suspension in einer Spritze

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

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

Suspension in einer Spritze

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

400 mg (2 ml-Durchstechflasche)

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

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

600 mg (3 ml-Durchstechflasche)

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Service Tel.: 0800 4 52 96 22
Service Fax: 0800 4 52 96 23
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com
http://www.viivhealthcare.com

13. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension: Durchstechflasche mit 3 ml Suspension

PAE 25019 – 20

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Fachinformation

REKAMBYS Depot-Injektionssuspension

REKAMBYS® 600 mg/- 900 mg Depot-Injektionssuspension

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKAMBYS® 600 mg Depot-Injektionssuspension
REKAMBYS® 900 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2 ml Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Rilpivirin

3 ml Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 900 mg Rilpivirin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension
Weiße bis gebrochen weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

REKAMBYS wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt verschrieben werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist. Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Vor dem Beginn der Behandlung mit REKAMBYS sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig Patienten auswählen, die mit dem erforderlichen Injektionsschema einverstanden sind, und die Patienten über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Termine zur Anwendung des Arzneimittels aufklären, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines viralen Rebounds und einer möglichen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit verpassten Dosen zu verringern.

Nach Absetzen von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Für die empfohlene Dosierung der Cabotegravir-Injektion soll die entsprechende Fachinformation hinzugezogen werden.

Dosierung

REKAMBYS kann mit oder ohne eine orale Einleitungsphase initiiert werden (direkt mit Injektion).

Das medizinische Fachpersonal und der Patient können entscheiden, Rilpivirin-Tabletten als orale Einleitung vor Beginn der REKAMBYS-Injektionen zu verwenden, um die Verträglichkeit zu beurteilen (siehe Tabelle 1) oder direkt mit der REKAMBYS-Therapie zu beginnen (siehe Tabellen 2 und 3 für monatliche bzw. zweimonatliche Dosierungsempfehlungen).

Orale Einleitungsphase (Lead-in)

Bei Start mit einer oralen Einleitungsphase vor dem Beginn mit REKAMBYS sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen. Eine Tablette Rilpivirin 25 mg sollte gleichzeitig mit einer Tablette Cabotegravir 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Monatliche Injektionen

Initiierungsphase (900 mg entsprechend 3 ml)
Am letzten Tag der laufenden antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis für die Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg.

Erhaltungsphase (600 mg entsprechend 2 ml)
Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige monatliche intramuskuläre Injektion von 600 mg. Patienten können die Injektion jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten monatlichen Injektion erhalten.

Siehe Tabelle 2

Zweimonatliche Injektionen

Initiierungsphase – 1 Monat Abstand (900 mg entsprechend 3 ml)
Am letzten Tag der laufenden antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis der Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg.

Einen Monat später sollte eine zweite intramuskuläre Injektion von 900 mg angewendet werden. Patienten können die zweite Injektion von 900 mg jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten Injektion erhalten.

Erhaltungsphase – Intervall von 2 Monaten (900 mg entsprechend 3 ml)
Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg, die alle 2 Monate angewendet wird. Patienten können die Injektionen jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten zweimonatlichen Injektion erhalten.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von monatlichen Injektionen zu zweimonatlichen Injektionen

Patienten, die von einem monatlichen Injektionsschema zu einem zweimonatlichen Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten einen Monat nach der letzten 600 mg REKAMBYS-Injektion eine einmalige intramuskuläre Injektion von

Tabelle 1 Orales Dosierungsschema der Einleitungsphase bei Erwachsenen

	Orale Einleitungsphase
Arzneimittel	**Für einen Monat (mindestens 28 Tage), gefolgt von der Initiierungsinjektion[a]**
Rilpivirin	25 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit
Cabotegravir	30 mg einmal täglich

[a] Siehe Tabelle 2 für ein monatliches Dosierungsschema für die Injektion und Tabelle 3 für ein zweimonatliches Dosierungsschema für die Injektion.

Tabelle 2 Empfohlenes monatliches Dosierungsschema für die intramuskuläre Injektion bei erwachsenen Patienten

	Initiierungsinjektion	**Erhaltungsinjektionen**
Arzneimittel	**Beginnen Sie mit der Injektion am letzten Tag entweder der laufenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet)**	**Einen Monat nach der Initiierungsinjektion und danach monatlich**
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Juni 2023 100120334

900 mg REKAMBYS und danach alle 2 Monate 900 mg erhalten.

Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von zweimonatlichen Injektionen zu monatlichen Injektionen

Patienten, die von einem zweitmonatlichen Injektionsschema auf ein monatliches Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten zwei Monate nach der letzten 900 mg REKAMBYS-Injektion eine einzige intramuskuläre Injektion von 600 mg REKAMBYS und danach monatlich 600 mg erhalten.

Versäumte Dosen

Patienten, die einen Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Wiederaufnahme der Therapie angebracht ist. Siehe Tabelle 4 und 5 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

Monatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionstermine ersetzen. Zur oralen Überbrückung mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1.

Die erste Dosis der oralen Therapie sollte 1 Monat (± 7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von REKAMBYS und Cabotegravir eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der Einnahme der letzten Tablette erfolgen, wie in Tabelle 4 empfohlen.
Falls mehr als zwei Monate überbrückt werden müssen, d. h., wenn mehr als zwei der monatlichen Injektionen versäumt werden, sollte einen Monat nach der letzten Injektion von REKAMBYS (± 7 Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Siehe Tabelle 4

Zweimonatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für eine der zweimonatlichen Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, einen geplanten Injektionstermin um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) einen der zweimonatlichen Injektionstermine ersetzen. Zur oralen Überbrückung mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1.

Die erste Dosis der oralen Therapie sollte ungefähr zwei Monate (± 7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von REKAMBYS und Cabotegravir eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der Einnahme der letzten Tablette erfolgen, wie in Tabelle 5 empfohlen.

Falls mehr als zwei Monate überbrückt werden müssen, d. h., wenn mehr als eine der zweimonatlichen Injektionen versäumt werden, sollte zwei Monate nach der letzten Injektion von REKAMBYS (± 7 Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Siehe Tabelle 5

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von REKAMBYS bei Patienten im Alter von > 65 Jahren vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von REKAMBYS erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von REKAMBYS mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min/1,73 m^2 wurden nicht in die Phase-III-Studien aufgenommen. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor, Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich, doch ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) liegen keine Daten vor. Deshalb wird REKAMBYS für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 3 Empfohlenes zweimonatliches Dosierungsschema für die intramuskuläre Injektion bei erwachsenen Patienten

	Initiierungsinjektionen	Erhaltungsinjektionen
Arzneimittel	**Beginnen Sie mit der Injektion am letzten Tag entweder der laufenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet). Einen Monat später sollte eine zweite Initiierungsinjektion angewendet werden.**	**Zwei Monate nach der letzten Initiierungsinjektion und danach zweimonatlich**
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit monatlichem Injektionsschema

Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung
≤ 2 Monate:	Fahren Sie so bald wie möglich mit der Anwendung des monatlichen Injektionsschemas von 600 mg fort.
> 2 Monate:	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein und fahren Sie dann mit dem monatlichen Injektionsschema von 600 mg fort.

Tabelle 5: Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

Versäumter Injektionstermin	Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)
Injektion 2	**≤ 2 Monate**	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	> 2 Monate	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.
Injektion 3 oder später	**≤ 3 Monate**	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	> 3 Monate	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von REKAMBYS bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.
Es muss mit Vorsicht vorgegangen werden, um eine unbeabsichtigte Injektion von REKAMBYS in ein Blutgefäß zu vermeiden. Die Suspension sollte langsam injiziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Anwendung sollte die REKAMBYS Durchstechflasche auf Raumtemperatur gebracht werden.

REKAMBYS darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Hinweise zur Anwendung siehe „Hinweise zur Handhabung" in der Gebrauchsinformation.

REKAMBYS muss immer zusammen mit einer Cabotegravir-Injektion angewendet werden. Die REKAMBYS- und Cabotegravir-Injektionen müssen dabei während desselben Termins an getrennten Injektionsstellen in der Glutealregion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist dabei unerheblich.

Bei der Anwendung von REKAMBYS sollte das medizinische Fachpersonal den Body-Mass-Index (BMI) des Patienten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die Nadellänge ausreicht, um den Gluteus-Muskel zu erreichen. Die Packung enthält 1 Injektionsnadel (siehe Abschnitt 6.5.).

Die Durchstechflasche sollte fest gehalten und 10 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden. Die Durchstechflasche sollte umgedreht und die Resuspension geprüft werden. Die Suspension muss homogen aussehen. Wenn sie nicht homogen aussieht, muss die Durchstechflasche erneut geschüttelt werden. Es ist normal, wenn kleine Luftblasen zu sehen sind.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Da es aufgrund der CYP3A-Enzyminduktion zu einer erheblichen Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit einem daraus resultierenden Verlust der therapeutischen Wirkung von REKAMBYS kommen kann, darf REKAMBYS nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5):
- den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- den antimykobakteriellen Therapeutika Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin
- dem systemischen Glukokortikoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
- Johanniskraut *(Hypericum perforatum).*

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko einer Resistenz nach Behandlungsabbruch

Um das Risiko der Entwicklung einer Virusresistenz zu minimieren, ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen.

Wenn ein virologisches Versagen vermutet wird, sollte so schnell wie möglich ein alternatives Behandlungsregime eingeleitet werden.

Langwirksame Eigenschaften der Rilpivirin-Injektion

Restkonzentrationen von Rilpivirin können über längere Zeiträume (bis zu 4 Jahre bei einigen Patienten) im systemischen Kreislauf der Patienten verbleiben und sollten bei Absetzen von REKAMBYS berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Baseline-Faktoren im Zusammenhang mit virologischem Versagen

Vor Beginn des Injektionsschemas sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hindeuten, dass eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Basis-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein können: archivierte Mutationen einer Rilpivirin-Resistenz, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m^2. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass virologisches Versagen häufiger auftritt, wenn diese Patienten nach dem 2-monatigen Dosierungsschema behandelt werden als nach dem monatlichen Dosierungsschema. Bei Patienten mit einer unvollständigen oder unklaren Behandlungshistorie ohne Resistenzanalysen vor Therapiestart ist entweder bei einem BMI von ≥ 30 kg/m^2 oder HIV-1-Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Reaktionen nach der Injektion

Eine unbeabsichtigte intravenöse Anwendung kann zu Nebenwirkungen aufgrund vorübergehend erhöhter Plasmakonzentrationen führen. In klinischen Studien wurden innerhalb von Minuten nach der Injektion von Rilpivirin schwerwiegende Reaktionen nach der Injektion berichtet. Zu diesen Ereignissen gehörten Symptome wie Dyspnoe, Bronchospasmus, Agitiertheit, abdominale Krämpfe, Hautausschlag/Urtikaria, Schwindel, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Taubheitsgefühl im Mund, Veränderungen des Blutdrucks und Schmerzen (z. B. im Rücken und in der Brust). Diese Ereignisse waren sehr selten und begannen innerhalb von Minuten nach der Injektion wieder abzuklingen. Einige der Patienten erhielten eine symptomatische Behandlung, die im Ermessen des behandelnden Arztes lag.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von REKAMBYS sind die Hinweise zur Handhabung sorgfältig zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2). Beobachten Sie die Patienten für einen kurzen Zeitraum (ca. 10 Minuten) nach der Injektion. Wenn bei einem Patienten eine Reaktion nach der Injektion auftritt, überwachen und behandeln Sie ihn wie klinisch indiziert.

Kardiovaskuläre Symptome

REKAMBYS sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie mit Vorsicht angewendet werden. Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) war orales Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich war orales Rilpivirin nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die bei einer Behandlung mit oralem Rilpivirin erreicht werden.

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-/Hepatitis-C-Virusinfektion

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion wurden von Studien mit REKAMBYS ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, REKAMBYS bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion einzuleiten. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz der Leberenzym-Erhöhung höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis B infiziert waren. Für eine Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Für Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis C infiziert waren. Die pharmakokinetische Verfügbarkeit von oralem und injiziertem Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion wird empfohlen, die Leberfunktion zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

REKAMBYS soll nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden, mit Ausnahme von Cabotegravir-Injektionen zur Behandlung von HIV-1-Infektionen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von REKAMBYS bei Schwangeren vor. Die Anwendung von REKAMBYS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt. Eine geringere Verfügbarkeit von oralem Rilpivirin wurde beobachtet, wenn Rilpivirin 25 mg einmal täglich während der Schwangerschaft eingenommen wurde. In den Phase-III-Studien mit oralem Rilpivirin war eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin, ähnlich wie die während der Schwangerschaft beobachtete, mit einem erhöhten

Risiko für ein virologisches Versagen verbunden, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden. Alternativ sollte eine Umstellung zu einer anderen antiretroviralen Therapie erwogen werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Opportunistische Infektionen

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

REKAMBYS wird in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion als vollständiges Behandlungsregime für die Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1 angewendet werden. Deshalb sind keine Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln enthalten. Was Arzneimittelwechselwirkungen angeht, gibt es nach dem Absetzen von REKAMBYS keine Einschränkungen für die Anwendung anderer antiretroviraler Arzneimittel.

Für die orale Einleitungsphase (Lead-in) mit Rilpivirin und für den Fall, dass versäumte Dosen durch eine orale Behandlung mit Rilpivirin ersetzt werden, finden Sie Informationen über Arzneimittelwechselwirkungen in der Fachinformation der oralen Rilpivirin-Tablette.

Arzneimittel, die die Verfügbarkeit von Rilpivirin beeinflussen

Rilpivirin wird vorwiegend über Cytochrom P450-(CYP)3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, wodurch die therapeutische Wirkung von Rilpivirin vermindert sein kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet.

Bei der Anwendung von oralem Rilpivirin sind Protonenpumpenhemmer kontraindiziert (siehe Fachinformation der oralen Rilpivirin-Tablette, Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Rilpivirin beeinflusst werden

Rilpivirin hat wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein *in vitro* (IC_{50} beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie hatte orales Rilpivirin (25 mg einmal täglich) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

Rilpivirin hemmt *in vitro* den MATE-2K-Transporter mit einem IC_{50} von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Wechselwirkungstabelle

Ausgewählte etablierte und theoretische Wechselwirkungen zwischen Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 6 aufgeführt. Diese basieren auf den Studien, die mit oralem Rilpivirin durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die auftreten könnten (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, nicht zutreffend als „n. z.“, Konfidenzintervall als „KI“).

Siehe Tabelle 6

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die Anwendung von oralem Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich ist nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Zeit assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen in der empfohlenen Dosis von 600 mg monatlich oder 900 mg alle 2 Monate sind vergleichbar mit denen, die mit oralem Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg/täglich erreicht werden. In einer Studie mit gesunden Studienteilnehmern verlängerten supratherapeutische Dosen von oralem Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im EKG (siehe Abschnitt 5.1). Die gleichzeitige Anwendung von REKAMBYS mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 6 Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)[Ω]	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
Cabotegravir	Cabotegravir AUC ↔ Cabotegravir C_{min} ↔ Cabotegravir C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↓ 8 % Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)Ω	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol*# 400 mg einmal täglich	Ketoconazol AUC ↓ 24 % Ketoconazol C_{min} ↓ 66 % Ketoconazol C_{max} ↔ (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie) Rilpivirin AUC ↑ 49 % Rilpivirin C_{min} ↑ 76 % Rilpivirin C_{max} ↑ 30 % (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von REKAMBYS und Azol-Antimykotika kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen. (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTIMYKOBAKTERIELLE THERAPEUTIKA		
Rifabutin*# 300 mg einmal täglich	Rifabutin AUC ↔ Rifabutin C_{min} ↔ Rifabutin C_{max} ↔ 25-*O*-Desacetylrifabutin AUC ↔ 25-*O*-Desacetylrifabutin C_{min} ↔ 25-*O*-Desacetylrifabutin C_{max} ↔	REKAMBYS darf nicht in Kombination mit Rifabutin angewendet werden, da keine spezifischen Dosierungsempfehlungen festgelegt wurden. Eine gleichzeitige Anwendung wird wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen (siehe Abschnitt 4.3).
300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rilpivirin AUC ↓ 42 % Rilpivirin C_{min} ↓ 48 % Rilpivirin C_{max} ↓ 31 %	
300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rilpivirin AUC ↑ 16 %* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↑ 43 %* * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich allein (Induktion von CYP3A-Enzymen)	
Rifampicin*# 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC ↔ Rifampicin C_{min} n. z. Rifampicin C_{max} ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin AUC ↓ 9 % 25-Desacetyl-Rifampicin C_{min} n. z. 25-Desacetyl-Rifampicin C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 80 % Rilpivirin C_{min} ↓ 89 % Rilpivirin C_{max} ↓ 69 % (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifapentin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
MAKROLID-ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Wenn möglich, sollten Alternativen, wie Azithromycin, in Betracht gezogen werden.
GLUKOKORTIKOIDE ODER KORTIKOSTEROIDE		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)Ω	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon* 60 – 100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(–) Methadon AUC ↓ 16 % R(–) Methadon C_{min} ↓ 22 % R(–) Methadon C_{max} ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Rilpivirin sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin*	Digoxin AUC ↔ Digoxin C_{min} n. z. Digoxin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTIDIABETIKA		
Metformin*	Metformin AUC ↔ Metformin C_{min} n. z. Metformin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg-Einzeldosis	Paracetamol AUC ↔ Paracetamol C_{min} n. z. Paracetamol C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↑ 26 % Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↔ Ethinylestradiol C_{min} ↔ Ethinylestradiol C_{max} ↑ 17 % Norethisteron AUC ↔ Norethisteron C_{min} ↔ Norethisteron C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin*# 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↔ Atorvastatin C_{min} ↓ 15 % Atorvastatin C_{max} ↑ 35 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↓ 9 %	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5-) HEMMER		
Sildenafil*# 50 mg-Einzeldosis	Sildenafil AUC ↔ Sildenafil C_{min} n. z. Sildenafil C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ω % Zunahme/Abnahme basiert auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Rilpivirin.

* Die Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen beruhen auf Vorhersagen.

\# Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für Rilpivirin durchgeführt, wobei die maximale Wirkung auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel untersucht wurde. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis Rilpivirin von 25 mg einmal täglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkung von REKAMBYS auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt.

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

Eine Studie mit 19 schwangeren Frauen, die im zweiten und dritten Trimenon sowie nach der Geburt mit oralem Rilpivirin in Kombination mit einem Basisregime behandelt wurden, zeigte geringere Verfügbarkeiten von oralem Rilpivirin während der Schwangerschaft, weshalb die Viruslast genau überwacht werden sollte, wenn REKAMBYS während der Schwangerschaft angewendet wird.

Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von REKAMBYS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Ein alternatives orales Therapieschema sollte im Einklang mit den aktuellen Behandlungsleitlinien erwogen werden. Nach Absetzen von REKAMBYS kann Rilpivirin bei einigen Patienten für bis zu 4 Jahre im systemischen Kreislauf verbleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Ausgehend von Daten aus tierexperimentellen Studien wird erwartet, dass Rilpivirin in die Muttermilch übergeht, auch wenn dies beim Menschen noch nicht bestätigt wurde. Rilpivirin kann bei einigen Patienten bis zu 4 Jahre nach Absetzen von REKAMBYS in der Muttermilch vorhanden sein.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Rilpivirin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei der Behandlung mit REKAMBYS Erschöpfung (Fatigue), Schwindelgefühl und Somnolenz auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen aus allen Studien mit einmal monatlicher Anwendung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bis zu 84 %), Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber (10 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei zweimonatlicher Anwendung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (76 %), Kopfschmerzen (7 %) und Fieber (7 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die mit Rilpivirin und/oder Cabotegravir identifizierten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet (siehe Tabelle 7). Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100).

Siehe Tabelle 7

Das allgemeine Sicherheitsprofil in Woche 96 und Woche 124 der Studie FLAIR stimmte mit dem in Woche 48 beobachteten Profil überein, ohne dass neue Sicherheitsbefunde ermittelt wurden. In der Verlängerungsphase der Studie FLAIR war die Einleitung des Injektionsschemas mit Rilpivirin plus Cabotegravir ohne orale Einleitung (direkt mit Injektion) nicht mit neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Wegfallen der oralen Einleitungsphase verbunden.

Tabelle 7 Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1]

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen (Therapieschema mit Rilpivirin + Cabotegravir)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen[2], vermindertes Hämoglobin[2], verminderte Thrombozytenzahl[2]
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immun-Rekonstitutions-Syndrom[2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern)[2], erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern)[2]
	Häufig	verminderter Appetit[2], erhöhte Triglyceride (nüchtern)[2]
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, abnorme Träume, Schlaflosigkeit, Schlafstörung[2], depressive Verstimmung[2]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Somnolenz, vasovagale Reaktionen (als Reaktion auf Injektionen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	erhöhte Pankreasamylase[2]
	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz[3], Flatulenz, Diarrhö, abdominale Beschwerden[2], Mundtrockenheit[2], erhöhte Lipase[2]
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag[4]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen und Beschwerden, Knötchen, Induration), Fieber[5]
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Erythem, Pruritus, blaue Flecken, Wärme, Hämatom), Erschöpfung (Fatigue), Asthenie, Unwohlsein
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Zellulitis, Abszess, Gefühllosigkeit, Blutungen, Verfärbung)
Untersuchungen	Häufig	Gewicht erhöht
	Gelegentlich	Transaminase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht

[1] Die Häufigkeit der identifizierten Nebenwirkungen basiert auf allen berichteten Vorkommnissen der Ereignisse und ist nicht auf diejenigen beschränkt, die vom Prüfer als zumindest möglicherweise mit der Behandlung assoziiert betrachtet werden.

[2] Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit oralem Rilpivirin in anderen Studien beobachtet wurden.

[3] Abdominalschmerz umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Abdominalschmerz und Schmerzen im Oberbauch.

[4] Ausschlag umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag morbilliform, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz.

[5] Fieber umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Fieber, Wärmegefühl, Körpertemperatur erhöht. Die Mehrheit der Wärmegefühl-/Fieber-Ereignisse (Pyrexie) wurde innerhalb einer Woche nach den Injektionen gemeldet.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR, Injection Site Reaction)
Bis zu 1 % der Studienteilnehmer brachen die Behandlung mit Rilpivirin- und Cabotegravir-Injektionen aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab.

Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht (Grad 1, 70 % – 75 % der Studienteilnehmer) oder mittelschwer (Grad 2, 27 % – 36 % der Studienteilnehmer). Bei 3 % – 4 % der Studienteilnehmer traten schwere (Grad 3) ISR auf. Die mediane Dauer der ISR-Ereignisse betrug 3 Tage. Der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die ISR berichteten, nahm im Laufe der Zeit ab.

Gewichtszunahme
In Woche 48 nahmen Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien FLAIR und ATLAS, die Rilpivirin plus Cabotegravir erhielten, im Median 1,5 kg an Gewicht zu; Studienteilnehmer, die ihr aktuelles antiretrovirales Therapieschema (CAR) fortsetzten, nahmen im Median 1,0 kg zu (gepoolte Analyse).

In den individuellen Studien FLAIR und ATLAS betrug die mediane Gewichtszunahme in den Studienarmen unter Rilpivirin plus Cabotegravir 1,3 kg bzw. 1,8 kg, verglichen mit 1,5 kg und 0,3 kg in den Studienarmen unter CAR.

In Woche 48 betrug in der Studie ATLAS-2M die mediane Gewichtszunahme sowohl in den Studienarmen mit monatlicher als auch mit zweimonatlicher Anwendung von Rilpivirin+Cabotegravir 1,0 kg.

Änderungen der Laborwerte
Erhöhte Transaminasenwerte (ALT/AST) traten bei Patienten auf, die während der klinischen Studien Rilpivirin plus Cabotegravir erhielten. Diese Erhöhungen wurden in erster Linie einer akuten Virushepatitis zugeschrieben. Bei einigen wenigen Patienten, die orales Rilpivirin plus orales Cabotegravir erhielten, war die Erhöhung der Transaminasenwerte auf eine vermutete arzneimittelbedingte Lebertoxizität zurückzuführen; diese Veränderungen waren nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Geringe, nicht progrediente Erhöhungen des Gesamtbilirubins (ohne klinischen Ikterus) wurden bei der Behandlung mit Rilpivirin plus Cabotegravir beobachtet. Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen, da sie wahrscheinlich die Konkurrenz zwischen Cabotegravir und unkonjugiertem Bilirubin in Bezug auf einen gemeinsamen Stoffwechselweg (UGT1A1) widerspiegeln.

Bei klinischen Studien mit Rilpivirin plus Cabotegravir wurden erhöhte Lipasen beobachtet. Eine Lipaseerhöhung der Grade 3 und 4 trat bei Rilpivirin plus Cabotegravir mit einer höheren Inzidenz im Vergleich zur CAR auf. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch und führten nicht zum Absetzen von Rilpivirin plus Cabotegravir. In der Studie ATLAS-2M wurde ein Fall von tödlicher Pankreatitis mit Grad 4 Lipaseerhöhung und Störfaktoren (einschließlich Pankreatitis in der Anamnese) berichtet, bei dem die Kausalität zum Injektionsschema nicht ausgeschlossen werden konnte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von REKAMBYS vor. Bei einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend und wie klinisch indiziert behandelt werden, gegebenenfalls mit Überwachung der Vitalparameter und des EKGs (QT-Intervall). Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AG05

Wirkmechanismus

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) von HIV-1. Die Aktivität von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α, β und γ.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen EC_{50}-Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Obwohl Rilpivirin *in vitro* eine begrenzte Aktivität gegen HIV-2 mit EC_{50}-Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml) zeigte, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Rilpivirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen.

Des Weiteren hat Rilpivirin antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit EC_{50}-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und primären Isolaten der Gruppe O mit EC_{50}-Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml) gezeigt.

Resistenz

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren *in-vitro*-Daten und der bei nicht vorbehandelten Patienten unter oralem Rilpivirin erhobenen *in-vivo*-Daten könnten folgende Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Baseline vorliegen, die Aktivität von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L und die Kombination von L100I und K103N.

In Zellkultur
Ausgehend von Viren vom HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten Resistenz-assoziierten Mutationen, die sich entwickelten, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.

Virussupprimierte Patienten
Die Zahl der Studienteilnehmer, die die Kriterien für ein bestätigtes virologisches Versagen (CVF) erfüllten, war in den gepoolten Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR gering. Hier wiesen nach 48 Wochen 7 Patienten, die Rilpivirin plus Cabotegravir erhalten hatten (7/591; 1,2 %) und 7 Patienten, die auf ihrem aktuellen antiretroviralen Therapieschema verblieben waren (7/591; 1,2 %) ein CVF auf. In der Gruppe unter Rilpivirin plus Cabotegravir wiesen in der gepoolten Analyse 5/591 Patienten (0,8 %) eine Resistenzentwicklung auf: 5/591 (0,8 %) und 4/591 (0,7 %) mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] oder E138K [n = 2]) und/oder Cabotegravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] oder N155H [n = 1]). Die 4 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der Studie FLAIR hatten HIV-1-Subtyp A1 (n = 3) oder AG (n = 1). Ein Patient mit CVF in der Studie FLAIR hat nie eine Injektion erhalten. Die 3 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der Studie ATLAS wiesen den HIV-1-Subtyp A, A1 oder AG auf. Bei 2 dieser 3 Patienten mit CVF wurden die bei Versagen beobachteten mit Rilpivirin-Resistenz assoziierten Mutationen auch bei Baseline in HIV-1-DNA in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) nachgewiesen.
In der Studie ATLAS-2M erfüllten 10 Patienten die Kriterien für ein CVF bis Woche 48: 8/522 (1,5 %) im Q8W-Arm und 2/523 (0,4 %) im Q4W-Arm. In der Q8W-Gruppe entwickelten 5/522 (1,0 %) eine Resistenz: 4/522 (0,8 %) und 5/522 (1,0 %) jeweils mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] oder Y188L [n = 1]) bzw. Cabotegravir (Q148R [n = 3] oder N155H [n = 4]). In der Q4W-Gruppe entwickelten 2/523 (0,4 %) eine Resistenz: 1/523 (0,2 %) und 2/523 (0,4 %) jeweils mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) und/oder Cabotegravir (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] oder N155H [n = 1]). Bei Baseline wiesen im Q8W-Arm 5 Patienten Resistenz-assoziierte Mutationen gegen Rilpivirin und 1 dieser Patienten eine Resistenz-assoziierte Mutation gegen Cabotegravir auf. Keiner der Patienten im Q4W-Arm wies bei Baseline eine mit Resistenz-assoziierte Mutation gegen Rilpivirin oder Cabotegravir auf. Die 10 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der ATLAS-2M-Studie wiesen den HIV-1 Subtyp A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) oder Komplex (n = 1) auf.

Kreuzresistenz

Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen
In einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Mutation an den mit NNRTI-Resistenz assoziierten RT-Positionen, darunter die am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin antivirale Aktivität gegen 64 (96 %) dieser Stämme. Die einzigen mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verbundenen Resistenz-assoziierten Mutationen waren: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Mutation allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin.

Rekombinante klinische Isolate
Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit (FC ≤ BCO) gegenüber 62 % der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

Bei virussupprimierten Patienten
In der Analyse nach Woche 48 der Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR hatte sich bei 5/7 Patienten mit virologischem Versagen eine phänotypische Resistenz gegen Rilpivirin entwickelt. Bei diesen 5 Patienten wurde eine phänotypische Kreuzresistenz gegen Efavirenz (n = 4), Etravirin (n = 3) und Nevirapin (n = 4) beobachtet.

Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, Placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie an 60 gesunden Erwachsenen mit 13 Messungen über 24 Stunden im Steady-State ergaben sich keine Auswirkungen von oralem Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die mit oralem Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg einmal täglich erreicht werden. REKAMBYS ist bei der empfohlenen Dosis von 600 mg einmal monatlich oder 900 mg alle 2 Monate nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert.

Bei der Untersuchung supratherapeutischer oraler Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich bei gesunden Erwachsenen betrugen die mittleren maximalen, bezüglich der Zeiten abgeglichenen (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Differenzen gegenüber Placebo beim QTcF-Intervall nach Bereinigung der Baseline-Werte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg oralem Rilpivirin führte zu einer mittleren C_{max}, die jeweils ungefähr um das 4,4- bzw. 11,6-Fache höher war als die mittlere Steady-State-C_{max}, die bei der empfohlenen Dosis von einmal monatlich 600 mg REKAMBYS beobachtet wurde. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg oralem Rilpivirin führte zu einer mittleren C_{max}, die jeweils ungefähr um das 4,1- bzw. 10,7-Fache höher war, als die mittlere Steady-State-C_{max}, die bei der empfohlenen Dosis von 900 mg REKAMBYS alle zwei Monate beobachtet wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Monatliche Injektionen

Die Wirksamkeit von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, parallelarmigen, offenen Nichtunterlegenheitsstudien der Phase III, FLAIR (201584) und ATLAS (201585), untersucht. Die Analyse des primären Endpunkts wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

Virologisch supprimierte Patienten (nach einer Vortherapie mit Dolutegravir-basierter Behandlung für 20 Wochen)

In der Studie FLAIR erhielten 629 HIV-1-infizierte Patienten, die zuvor noch keine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten hatten, 20 Wochen lang ein Behandlungsschema, das Dolutegravir, einen Integrase-Inhibitor (INI), enthielt (entweder Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin oder Dolutegravir + 2 andere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, wenn die Patienten HLA-B*5701-positiv waren). Patienten, die virussupprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, n = 566), wurden dann randomisiert (1:1) und erhielten entweder Rilpivirin plus Cabotegravir oder weiterhin das aktuelle antiretrovirale Therapieschema (CAR). Die Patienten, die zum Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir randomisiert worden waren, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsdosis mit einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) plus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) einmal täglich über mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit einer monatlichen Cabotegravir-Injektion (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) plus einer monatlichen Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) über bis zu 96 Wochen.

Virologisch supprimierte Patienten (bei antiretroviraler Vortherapie (ART) seit mindestens 6 Monaten stabil)

In der Studie ATLAS wurden 616 HIV-1-infizierte Patienten, die bereits mit einer antiretroviralen ART vorbehandelt worden waren, und (mindestens 6 Monate lang) virussupprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) randomisiert (1:1) und erhielten daraufhin entweder Rilpivirin plus Cabotegravir oder weiterhin das aktuelle antiretrovirale Therapieschema (CAR). Die Patienten, die zum Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir randomisiert worden waren, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsdosis mit einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) plus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) einmal täglich über mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit einer monatlichen Cabotegravir-Injektion (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) plus einer monatlichen Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) über 44 weitere Wochen. In der Studie ATLAS erhielten 50 %, 17 % und 33 % der Patienten bei Baseline vor der Randomisierung entweder eine NNRTI-, PI- oder INI-Behandlung als dritte Wirkstoffklasse; dies war in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Gepoolte Phase-III-Studien

In der gepoolten Analyse betrug das mediane Baseline-Alter der Patienten im Behandlungsarm, der Rilpivirin plus Cabotegravir erhielt, 38 Jahre, 27 % der Patienten waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm^3; diese Merkmale waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

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

In einer gepoolten Analyse der beiden Phase-III-Studien war das Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir in Bezug auf den Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (1,9 % bzw. 1,7 %) aufwiesen, der CAR nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Rilpivirin plus Cabotegravir und CAR (0,2; 95 %-KI: −1,4; 1,7) erfüllte das Kriterium für Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 95 %-KI unter 4 %) [siehe Tabelle 8].

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse der Woche 48, einschließlich der Ergebnisse nach wichtigen Basisfaktoren für FLAIR, ATLAS und gepoolte Daten sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 8 und Tabelle 9 auf Seite 10

In den Studien FLAIR und ATLAS waren die Behandlungsdifferenzen bei allen Merkmalen bei Baseline (CD4+-Zellzahl, Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, BMI, dritte Wirkstoffklasse bei Baseline) vergleichbar.

Woche 96 FLAIR

In der Studie FLAIR blieben die Ergebnisse nach 96 Wochen konsistent mit den Ergebnissen nach 48 Wochen. Der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in der Behandlungsgruppe, die Rilpivirin plus Cabotegravir (n = 283) und CAR (n = 283) erhielt, betrug 3,2 % bzw. 3,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR [0,0; 95 %-KI: −2,9; 2,9]). Der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in der Behandlungsgruppe, die REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR erhielt, betrug 87 % bzw. 89 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR [−2,8; 95 %-KI: −8,2; 2,5]).

Woche 124 FLAIR Direkte Einleitung mit Injektion im Vergleich zu oraler Einleitungsphase

In der Studie FLAIR wurde in Woche 124 eine Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten durchgeführt, die sich in Woche 100 für eine Umstellung von Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin auf Rilpivirin plus Cabotegravir mit oder ohne orale Einleitungsphase in der Verlängerungsphase entschieden hatten, wobei eine Gruppe mit oraler Einleitungsphase und eine Gruppe mit direkter Einleitung mit Injektion gebildet wurde.

In Woche 124 betrug der Anteil der Teilnehmer mit einer Plasma-HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in der Gruppe mit oraler Ein-

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

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	RPV + CAB N = 283	CAR N = 283	RPV + CAB N = 308	CAR N = 308	RPV + CAB N = 591	CAR N = 591
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	–0,4 (–2,8; 2,1)		0,7 (–1,2; 2,5)		0,2 (–1,4; 1,7)	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,4 (–3,7; 4,5)		–3,0 (–6,7; 0,7)		–1,4 (–4,1; 1,4)	
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster in Woche 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Gründe						
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aus anderen Gründen	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in der Studie	0	0	0	0	0	0

* Adjustierte um Baseline-Stratifizierungsfaktoren.
† Umfasst Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, aber nicht virussupprimiert waren.
N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, KI = Konfidenzintervall, CAR = aktuelle antiretrovirale Therapie, RPV = Rilpivirin, CAB = Cabotegravir.

Tabelle 9 Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 48 für wichtige Ausgangsfaktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten der Studien FLAIR und ATLAS	
		RPV + CAB N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Baseline CD4+ (Zellen/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geschlecht	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Schwarzafrikanisch/ Afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatisch/Sonstige	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Alter (in Jahren)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antivirale Therapie bei Baseline zum Zeitpunkt der Randomisierung	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = Body-Mass-Index, PI = Protease-Inhibitor, INI = Integrase-Inhibitor, NNRTI = nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RPV = Rilpivirin, CAB = Cabotegravir, CAR = aktuelle antiretrovirale Therapie

leitungsphase 1/121 (0,8 %) und in der Gruppe mit direkter Einleitung mit Injektion 1/111 (0,9 %). Die virologischen Suppressionsraten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren in der Gruppe mit oraler Einleitungsphase (113/121 [93,4 %]) und in der Gruppe mit direkter Einleitung mit Injektion (110/111 [99,1 %]) vergleichbar.

Zweimonatliche Injektionen

Virologisch supprimierte Patienten (bei antiretroviraler Vortherapie (ART) seit mindestens 6 Monaten stabil)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Rilpivirin-Injektion, die alle 2 Monate angewendet wird, wurde in der randomisierten, multizentrischen, parallelarmigen, offenen Phase-IIIb-Studie, ATLAS-2M (207966), zum Nachweis der Nichtunterlegenheit untersucht. Die Analyse des primären Endpunkts wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

In der Studie ATLAS-2M wurden 1.045 HIV-1-infizierte, mit ART vorbehandelte, virussupprimierte Patienten randomisiert (1:1) und erhielten ein Behandlungsschema mit einer Rilpivirin-Injektion in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, das entweder alle 2 Monate oder monatlich angewendet wurde. Patienten, die anfänglich nicht mit Cabotegravir/Rilpivirin behandelt wurden, erhielten eine orale Einleitungsbehandlung, bestehend aus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) plus einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) täglich, über mindestens 4 Wochen. Patienten, die zu monatlichen Rilpivirin-Injektionen (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) und Cabotegravir-Injektionen (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) randomisiert worden waren, erhielten die Behandlung für weitere 44 Wochen. Patienten, die zu zweimonatlichen Rilpivirin-Injektionen (900 mg in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) und Cabotegravir-Injektionen (600 mg in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) randomisiert worden waren, erhielten die Behandlung für weitere 44 Wochen. Vor der Randomisierung erhielten 63 %, 13 % und 24 % der Patienten Rilpivirin plus Cabotegravir für 0 Wochen, 1 bis 24 Wochen bzw. > 24 Wochen.

Bei Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 42 Jahre, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 4 % waren ≥ 65 Jahre alt und 6 % hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm³; diese Merkmale waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

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

In der Studie ATLAS-2M war zweimonatliches Rilpivirin plus Cabotegravir monatlichem Cabotegravir und Rilpivirin in Bezug

auf den Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (1,7 % bzw. 1,0 %) in Woche 48 nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen zweimonatlichem und monatlichem Cabotegravir plus Rilpivirin (0,8; 95 %-KI: –0,6; 2,2) erfüllte das Kriterium der Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 95 %-KI unter 4 %).

Siehe Tabelle 10 und Tabelle 11

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

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

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

Posthoc-Analysen

Multivariable Analysen der gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS über 96 Wochen, FLAIR über 124 Wochen, ATLAS-2M über 152 Wochen) untersuchten den Einfluss verschiedener Faktoren auf das CVF-Risiko. Die Analyse der Ausgangsfaktoren (Baseline Factors Analysis, BFA) untersuchte die Baseline-Merkmale des Virus und der Studienteilnehmer und das Dosierungsschema; die multivariable Analyse (MVA) umfasste die Faktoren bei Baseline und beinhaltete die prognostizierten Plasmakonzentrationen nach Baseline für das bestätigte virologische Versagen (CVF) unter Verwendung eines Regressionsmodells mit einem variablen Auswahlverfahren. Nach insgesamt 4 291 Personenjahren betrug die nicht adjustierte CVF-Inzidenzrate 0,54 pro 100 Personenjahre; es wurden 23 Fälle von CVF berichtet (1,4 % von 1 651 Personen in diesen Studien).

Die BFA zeigte, dass Rilpivirin-Resistenzmutationen (Inzidenzratenverhältnis IRR = 21,65; p < 0,0001), HIV-1-Subtyp A6/A1 (IRR = 12,87; p < 0,0001) und Body-Mass-Index (IRR = 1,09 pro Einheitsanstieg; p = 0,04; IRR = 3,97 von ≥ 30 kg/m²; p = 0,01) mit CVF assoziiert waren. Andere Variablen einschließlich Q4W- oder Q8W-

Tabelle 10 Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in der Studie ATLAS-2M in Woche 48 (Snapshot-Analyse)

	Zweimonatliche Injektion (Q8W)	Monatliche Injektion (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml†	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,8 (–0,6, 2,2)	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,8 (–2,1, 3,7)	
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster in Woche 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Gründe:		
Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	9 (1,7)	13 (2,5)
Abbruch der Studie aus anderen Gründen	12 (2,3)	16 (3,1)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in der Studie	0	0

* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

† Umfasst Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht virussupprimiert waren.

N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, KI = Konfidenzintervall, CAR = aktuelle antiretrovirale Therapie.

Tabelle 11 Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in der Studie ATLAS-2M in Woche 48 für wichtige Ausgangsfaktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Ausgangsfaktor		Anzahl der HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml/Insgesamt bewertet (%)	
		Zweimonatliche Injektion (Q8W)	Monatliche Injektion (Q4W)
CD4+-Zellzahl bei Baseline (Zellen/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 bis < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-Weiß	4/152 (2,6)	0/130
	Schwarz/Afro-amerikanisch	4/101 (4,0)	0/90
	Nicht-Schwarz/Afro-amerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Alter (in Jahren)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 – 24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128

BMI = Body-Mass-Index, CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin

Dosierung, weibliches Geschlecht oder CAB/INSTI-Resistenzmutationen wiesen keine signifikante Assoziation mit CVF auf. Eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Schlüsselfaktoren bei Baseline war mit einem erhöhten Risiko für ein CVF verbunden: Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m² (Tabelle 12).

Siehe Tabelle 12

Bei Patienten mit mindestens zwei dieser Risikofaktoren war der Anteil der Patienten, die eine CVF aufwiesen, höher als bei Patienten ohne oder mit nur einem Risikofaktor, wobei CVF bei 6/24 Patienten [25,0 %; 95 % KI (9,8 %; 46,7 %)], die mit dem zweimonatigen Dosierungsschema behandelt wurden, und bei 5/33 Patienten [15,2 %; 95 % KI (5,1 %; 31,9 %)], die mit dem monatlichen Dosierungsschema behandelt wurden, festgestellt wurde.

Orale Therapie mit anderen ART zur Überbrückung

In einer retrospektiven Analyse gepoolter Daten aus 3 klinischen Studien (FLAIR, ATLAS-2M und LATTE-2/Studie 200056) wurden 29 Probanden eingeschlossen, die eine orale Therapie zur Überbrückung für eine mediane Dauer von 59 Tagen (25. und 75. Perzentil 53-135) mit anderen ART als Rilpivirin plus Cabotegravir (alternative orale Therapie zur Überbrückung) während der Behandlung mit REKAMBYS plus langwirkenden (LA) intramuskulären (IM) Cabotegravir-Injektionen erhielten. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 32 Jahre, 14 % waren weiblich, 31 % waren nicht-weiß, 97 % erhielten ein Integrase Inhibitor (INI)-basiertes Regime für eine alternative orale Therapie zur Überbrückung, 41 % erhielten einen NNRTI als Teil ihres alternativen oralen Überbrückungsregimes (einschließlich Rilpivirin in 11/12 Fällen) und 62 % erhielten einen NRTI. Drei Studienteilnehmer zogen sich während oder kurz nach der oralen Therapie zur Überbrückung aus nicht-sicherheitsrelevanten Gründen zurück. Die Mehrheit (≥ 96 %) der Studienteilnehmer hielt eine virologische Suppression aufrecht (Plasma HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml). Während der Überbrückung mit alternativen oralen Therapien und während des Zeitraums nach alternativer oraler Therapie zur Überbrückung (bis zu 2 REKAMBYS plus Cabotegravir Injektionen nach oraler Überbrückung) wurden keine Fälle von CVF (bestätigte Plasma HIV 1 RNA ≥ 200 Kopien/ml) beobachtet.

Tabelle 12 Virologische Ergebnisse bei Vorliegen von wichtigen Ausgangsfaktoren für Rilpivirin-Resistenz-Mutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1[1] und BMI ≥ 30 kg/m²

Ausgangsfaktor (Anzahl)	Virologische Erfolge[2]	Bestätigtes virologisches Versagen (%)[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]
Insgesamt (95 % Konfidenzintervall)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1 431 (1,6)[6] (1,0 %; 2,4 %)

[1] HIV-1-Subtyp A1- oder A6-Klassifikation basierend auf der Los Alamos HIV-Sequenzdatenbank (Juni 2020).
[2] Basierend auf dem FDA-Snapshot-Algorithmus von RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 für ATLAS, in Woche 124 für FLAIR, in Woche 152 für ATLAS-2M.
[3] Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA ≥ 200 Kopien/ml.
[4] Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 1 %; Negativer prädiktiver Wert (NPV) 98,5 %; Sensitivität 34,8 %; Spezifität 71,9 %.
[5] PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; Sensitivität 47,8 %; Spezifität 96,7 %.
[6] Analyse-Datensatz mit allen nicht fehlenden Kovariaten für die Ausgangsfaktoren (von insgesamt 1 651 Personen).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von REKAMBYS wurden an gesunden und HIV-1-infizierten erwachsenen Studienteilnehmern untersucht.

Siehe Tabelle 13

Resorption

Die Depot-Injektion von Rilpivirin zeigt eine Resorptionsraten-begrenzte Kinetik (d. h. Flip-Flop-Pharmakokinetik), die aus der langsamen Resorption aus dem Gluteus-Muskel in den systemischen Kreislauf resultiert und zu anhaltenden Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führt.

Nach einer einzigen intramuskulären Dosis sind die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin am ersten Tag nachweisbar und steigen allmählich an, die maximale Plasmakonzentration wird nach einem Median von 3 – 4 Tagen erreicht. Rilpivirin wurde nach Anwendung einer Einzeldosis REKAMBYS bis zu 52 Wochen oder länger im Plasma nachgewiesen. Nach 1 Jahr monatlicher oder zweimonatlicher Injektionen werden etwa 80 % der pharmakokinetischen Verfügbarkeit im Steady-State von Rilpivirin erreicht.

Die Verfügbarkeit von Rilpivirin im Plasma steigt im Verhältnis oder etwas weniger als im Verhältnis zur Dosis nach einmaligen und

Tabelle 13 Populationspharmakokinetische Parameter nach einmal täglich oral eingenommenem Rilpivirin und nach der Einleitung von monatlichen oder zweimonatlichen fortgesetzten intramuskulären Injektionen von REKAMBYS

Dosierungsphase	Dosierungsschema	Geometrisches Mittel (5.; 95. Perzentil)		
		$AUC_{(0-tau)}$[b] (ng•h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{tau}[b] (ng/ml)
Orale Einleitungsphase (Lead-in)[c]	25 mg einmal täglich	2 083 (1 125; 3 748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Initiierungsinjektion[a,d]	900 mg i. m. Anfangsdosis	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Monatliche Injektion[a,e]	600 mg i. m. monatlich	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Zweimonatliche Injektion[a,e]	900 mg i. m. alle zwei Monate	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

[a] Basierend auf individuellen Post-hoc-Schätzungen aus dem pharmakokinetischen Modell der Rilpivirin-i. m.-Population (gepoolte Daten der Studien FLAIR, ATLAS und ATLAS-2M).
[b] tau ist das Dosierungsintervall: 24 Stunden für orale; 1 oder 2 Monate für monatliche oder zweimonatliche i. m. Injektionen.
[c] Für orales Rilpivirin repräsentiert C_{tau} die beobachteten gepoolten Daten der Studien FLAIR, ATLAS und ATLAS-2M, $AUC_{(0-tau)}$ und C_{max} repräsentieren pharmakokinetische Daten aus Phase-III-Studien mit oralem Rilpivirin.
[d] Bei Anwendung mit oraler Einleitung spiegelt die C_{max} der Initiierungsinjektion in erster Linie die orale Dosierung wider, da die erste Injektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde. Bei Anwendung ohne orale Einleitung (direkt mit Injektion, n = 110) betrug der beobachtete geometrische Mittelwert (5.; 95. Perzentil) der C_{max} von Rilpivirin (1 Woche nach der Initiierungsinjektion) 68,0 ng/ml (27,5; 220) und die C_{tau} 48,9 ng/ml (17,7; 138).
[e] Daten der Woche 48.

wiederholten intramuskulären Injektionen mit Dosen zwischen 300 mg und 1.200 mg.

Verteilung

Rilpivirin wird *in vitro* zu etwa 99,7 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde das typische scheinbare Volumen des zentralen Kompartiments (Vc/F) für Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung auf 132 l geschätzt, was eine mäßige Verteilung im peripheren Gewebe widerspiegelt.

Rilpivirin ist im Liquor (CSF) nachweisbar. Bei HIV-1-infizierten Studienteilnehmern, die ein Behandlungsschema bestehend aus Rilpivirin- und Cabotegravir-Injektionen erhielten, betrug das mediane Rilpivirin-Konzentrationsverhältnis von Liquor zu Plasma (n = 16) 1,07 bis 1,32 % (Bereich: nicht quantifizierbar bis 1,69 %). In Übereinstimmung mit den therapeutischen Rilpivirin-Konzentrationen im Liquor betrug die HIV-1-RNA im Liquor (n = 16) < 50 Kopien/ml bei 100 % und < 2 Kopien/ml bei 15/16 (94 %) der Patienten. Zum selben Zeitpunkt betrug die HIV-1-RNA im Plasma (n = 18) < 50 Kopien/ml bei 100 % und < 2 Kopien/ml bei 12/18 (66,7 %) der Patienten.

Biotransformation

In-vitro-Experimente weisen darauf hin, dass Rilpivirin hauptsächlich oxidativ über das Cytochrom-P450-(CYP)3A-System metabolisiert wird.

Elimination

Die mittlere scheinbare Halbwertszeit von Rilpivirin nach der Anwendung von REKAMBYS ist durch die Resorptionsrate begrenzt und wurde auf 13 – 28 Wochen geschätzt.

Die scheinbare Plasma-Clearance (CL/F) von Rilpivirin wurde auf 5,08 l/Std. geschätzt.

Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von ^{14}C-Rilpivirin konnten durchschnittlich 85 % der Radioaktivität in den Fäzes und 6,1 % im Urin gefunden werden. In den Fäzes lag der Anteil des unveränderten Rilpivirin bei durchschnittlich 25 % der angewendeten Dosis. Im Urin wurden lediglich Spuren von unverändertem Rilpivirin (< 1 % der Dosis) festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

Es wurden in Hinblick auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin keine klinisch relevanten Unterschiede nach intramuskulärer (i. m.) Anwendung zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet.

BMI

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des BMI auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet.

Ältere Patienten

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet. Zu Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten für Rilpivirin vor.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte REKAMBYS mit Vorsicht angewendet werden, da die Plasmakonzentrationen aufgrund der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein können. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von REKAMBYS mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Da Rilpivirin in hohem Maße plasmaproteingebunden vorliegt, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Rilpivirin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) mit 8 passenden Kontrollen und 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) mit 8 passenden Kontrollen verglichen wurden, war die Verfügbarkeit von oralem Rilpivirin bei mehrfacher Gabe bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung 47 % und bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 5 % höher. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei mäßiger Leberfunktionsstörung die Verfügbarkeit von pharmakologisch aktivem, ungebundenen Rilpivirin signifikant erhöht ist. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen, es wird jedoch zur Vorsicht geraten. REKAMBYS wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird REKAMBYS für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Hepatitis-B-/Hepatitis-C-Koinfektion

Eine populationsspezifische pharmakokinetische Analyse ergab, dass eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus keine klinisch relevante Auswirkung auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach oraler Anwendung hat.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren wurde mit REKAMBYS nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alle Studien wurden mit Rilpivirin zur oralen Anwendung durchgeführt mit Ausnahme der Studien zur lokalen Verträglichkeit von REKAMBYS-Injektionen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Nagern wurde Lebertoxizität beobachtet, die mit einer Induktion von Leberenzymen verbunden war. Bei Hunden wurden Cholestase-ähnliche Effekte beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Studien

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf relevante embryonale oder fetale Toxizität oder eine Wirkung auf die Fortpflanzungsfunktion ergeben. Es zeigte sich keine Teratogenität von oralem Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen. Die Verfügbarkeit mit den embryo-fetalen No-Observed-Adverse-Effect-Levels (NOAEL) bei Ratten und Kaninchen war ≥ 12- bzw. ≥ 57-fach höher als die Verfügbarkeit bei Menschen bei der maximalen empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten bzw. der intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 600 mg oder 900 mg Rilpivirin als Depot-Injektionssuspension.

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene Potenzial von Rilpivirin wurde mittels oraler Anwendung über Sonden an Mäuse und Ratten über bis zu 104 Wochen untersucht. Bei den niedrigsten in den Karzinogenitätsstudien getesteten Dosen betrug die systemische Verfügbarkeit von Rilpivirin (auf Grundlage der AUC) bezogen auf die beim Menschen beobachtete Verfügbarkeit mit der maximalen empfohlenen Dosis (25 mg einmal täglich) bei HIV-1-infizierten Patienten bzw. der intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 600 mg oder 900 mg Rilpivirin als Depot-Injektionssuspension das ≥ 17-fache (Mäuse) und ≥ 2-fache (Ratten). Bei Ratten kam es nicht zu behandlungsbedingten Neoplasien. Bei Mäusen induzierte Rilpivirin hepatozelluläre Neoplasien sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen. Die beobachteten hepatozellulären Befunde bei Mäusen könnten nagerspezifisch sein.

Rilpivirin wurde sowohl im *In-vitro*-Ames-Reverse-Mutations-Test als auch im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Klastogenitätstest negativ getestet, und zwar sowohl mit als auch ohne Zugabe eines Stoffwechselaktivierungssystems. Rilpivirin induzierte *in vivo* im Mikronukleustest bei Mäusen keine Chromosomenschädigung.

Lokale Verträglichkeit von REKAMBYS

Nach langfristiger wiederholter intramuskulärer Anwendung von REKAMBYS bei Hunden und Minischweinen wurde ein leichtes, kurzzeitiges (d. h. 1 – 4 Tage bei Minischweinen) Erythem beobachtet, und bei der Nekropsie wurden weiße Ablagerungen an den Injektionsstellen festgestellt, begleitet von einer Schwellung und Verfärbung der drainierenden Lymphknoten. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine Makrophageninfiltration und eosinophile Ablagerungen an den Injektionsstellen. Eine Makrophagen-Infiltrationsreaktion wurde auch in den drainierenden/regionalen Lymphknoten festgestellt. Diese Befunde wurden eher als Reaktion auf das abgelagerte Material denn als Manifestation einer lokalen Irritation betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 338
Citronensäure-Monohydrat
Glucose-Monohydrat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts und Sicherstellung der Isotonie)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Nachdem die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte die Injektion so schnell wie möglich angewendet werden, kann aber bis zu 2 Stunden in der Spritze verbleiben. Wenn 2 Stunden überschritten werden, müssen das Arzneimittel, die Spritze und die Nadel entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gebracht werden. Die Durchstechflasche kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur im Umkarton bleiben; nicht wieder in den Kühlschrank stellen. Wird die Durchstechflasche nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet, muss sie entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflasche, Typ I.

600 mg-Packung

Jede Packung enthält eine klare 4-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einem Stopfen aus Butyl-Elastomer und einem Aluminium-Deckel mit Kunststoff-Flip-Off-Verschluss, 1 Spritze (0,2 ml-Graduierung), 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel (23 Gauge, 1½ Zoll).

900 mg-Packung

Jede Packung enthält eine klare 4-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einem Stopfen aus Butyl-Elastomer und einem Aluminium-Deckel mit Kunststoff-Flip-Off-Verschluss, 1 Spritze (0,2 ml-Graduierung), 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel (23 Gauge, 1½ Zoll).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die vollständige Anweisung für die Anwendung und die Handhabung von REKAMBYS finden Sie in der Gebrauchsinformation (siehe Hinweise zur Handhabung).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

600 mg: EU/1/20/1482/001
900 mg: EU/1/20/1482/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Service Tel.: 0800 4 52 96 22
Service Fax: 0800 4 52 96 23
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com
http://www.viivhealthcare.com

13. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

REKAMBYS® 900 mg Depot-Injektionssuspension: Durchstechflasche mit 3 ml Suspension

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Fachinformation

VOCABRIA Filmtabletten

Vocabria 30 mg Filmtabletten

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vocabria 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Cabotegravir-Natrium entsprechend 30 mg Cabotegravir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 155 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

Dosierung

Erwachsene

Orale Einleitungsphase („oral lead in“)

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

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für erwachsene Patienten

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

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

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg Vocabria-Tablette und eine 25 mg Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um bis zu 2 aufeinanderfolgende monatliche Injektionsbesuche oder einen Injektionsbesuch alle 2 Monate zu ersetzen. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

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

Versäumte Dosen

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Vocabria erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen Einleitungsphase angewendet, um Patienten mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren. Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden.

HBV-/HCV-Koinfektion

Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion wurden aus Studien mit Vocabria ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten.
Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

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

Opportunistische Infektionen

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

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

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

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

Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

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

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

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

Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 2 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „Cτ” die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tabelle 2: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria-Tabletten ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria-Tabletten bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin ist nicht notwendig.
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antazida		
Antazida (z. B. Magnesium, Aluminium oder Kalzium)	Cabotegravir ↓	Die gleichzeitige Anwendung von Antazida kann die orale Resorption von Cabotegravir verringern und wurde noch nicht untersucht. Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der oralen Einnahme von Vocabria angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Vocabria und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Vocabria mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 8 %	Rifabutin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Vor Beginn der oralen Cabotegravir-Therapie sollte hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Rifabutin die Fachinformation für die Cabotegravir-Injektion hinzugezogen werden.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Vocabria-Tabletten ist nicht notwendig.

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

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

Stillzeit

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

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Studien mit monatlicher Dosierung

waren Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber[4] (10 %).
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ATLAS-2M Studie mit zweimonatlicher Dosierung, die vom Prüfarzt als zusammenhängend angenommen wurden, waren Kopfschmerzen (7 %) und Fieber[4] (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 3

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1]

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression Angst Abnorme Träume Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz[2] Flatulenz Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag[3]
	Gelegentlich	Urtikaria* Angioödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber[4]
	Häufig	Müdigkeit Asthenie Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Erhöhte Transaminase Erhöhtes Bilirubin im Blut

[1] Die Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen basiert auf allen gemeldeten Ereignissen und ist nicht auf jene Ereignisse beschränkt, bei denen der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung gesehen hat.
[2] Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Schmerzen im Oberbauch.
[3] Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.
[4] Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur. Die meisten Fieber-Ereignisse wurden innerhalb einer Woche nach den Injektionen gemeldet.
* Siehe bitte Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

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

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiviralen Arzneimitteln

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

In-vitro-Resistenz

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

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

In-vivo-Resistenz

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

Gepoolte Daten
Zu Baseline lag das durchschnittliche Alter der Patienten in der gepoolten Analyse des Arms Vocabria plus Rilpivirin bei 38 Jahren, 27 % waren weiblich, 27 % waren nichtkaukasisch, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine Anzahl von $CD4^+$-Zellen von weniger als 350 Zellen pro mm^3. Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

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

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

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

Siehe Tabellen 4 und 5

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

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

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

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

* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.
† Umfasst Patienten, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht supprimiert (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml) waren
N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (number); KI = Konfidenzintervall; CAR = *current antiretroviral regimen*, aktuelle antiretrovirale Therapie

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

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

BMI = Body-Mass-Index
PI = Protease-Inhibitor
INI = Integrase-Inhibitor
NNRTI = Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

Plasma mit Vocabria plus Rilpivirin und CAR hatten, betrug 87 % bzw. 89 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Vocabria plus Rilpivirin und CAR [–2,8; 95 % KI: –8,2; 2,5]).

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

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

Dosierung alle 2 Monate
Virologisch supprimierte Patienten (seit mindestens 6 Monaten auf stabiler ART)
Die Wirksamkeit und Sicherheit der alle 2 Monate angewendeten Vocabria-Injektion wurde in einer randomisierten, multizentrischen, parallelen, offenen, Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIIb, ATLAS-2M (207966), beurteilt. Die Primäranalyse fand statt, nachdem alle Teilnehmer den Besuch zu Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

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

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

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

Siehe Tabellen 6 und 7

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

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

* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.
† Umfasst Patienten, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht supprimiert (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml) waren
N = Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (number); KI = Konfidenzintervall; CAR = *current antiretroviral regimen*, aktuelle antiretrovirale Therapie

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

Baseline-Faktoren		**Anzahl Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml/Gesamtzahl Patienten nach Baseline-Faktoren (%)**	
		Zweimonatliche Dosierung (Q8W)	**Monatliche Dosierung (Q4W)**
Baseline CD4⁺-Zellen (Zellen/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 bis < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasisch	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-kaukasisch	4/152 (2,6)	0/130
	Schwarz/afro-amerikanisch	4/101 (4,0)	0/90
	Nicht- schwarz/ afroamerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Alter (Jahre)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 – 24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128

BMI = Body-Mass-Index

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

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

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

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

Die BFA zeigte, dass Rilpivirin-Resistenzmutationen (Inzidenzratenverhältnis IRR = 21,65; p < 0,0001), HIV-1-Subtyp A6/A1 (IRR = 12,87; p < 0,0001) und Body-Mass-Index (IRR = 1,09 pro Einheitsanstieg; p = 0,04; IRR = 3,97 von ≥ 30 kg/m²; p = 0,01) mit CVF assoziiert waren. Andere Variablen wie die Dosierung Q4W oder Q8W, das weibliche Geschlecht oder CAB/INSTI-Resistenzmutationen waren nicht mit dem Auftreten eines CVF assoziiert. Eine Kombination von mindestens 2 der folgenden relevanten Baseline-Faktoren war mit einem erhöhten CVF-Risiko verbunden: Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m² (siehe Tabelle 8).

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

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

Während der Überbrückung mit einer alternativen oralen Überbrückungstherapie und während der Phase nach der alternativen oralen Überbrückungstherapie (bis zu 2 Injektionen mit Vocabria plus Rilpivirin nach der oralen Überbrückung) wurden keine Fälle von CVF (Plasma HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Siehe Tabelle 9 auf Seite 9

Resorption

Cabotegravir wird nach der oralen Gabe schnell resorbiert, mit einer medianen T_{max} von 3 Stunden nach der Einnahme der Tabletten. Bei einer einmal täglichen Dosierung wird der pharmakokinetische Steady State nach 7 Tagen erreicht.
Cabotegravir kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nahrung erhöhte den Resorptionsgrad von Cabotegravir. Die Bioverfügbarkeit von Cabotegravir ist unabhängig vom Nahrungsinhalt: Bei Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt erhöhte sich die $AUC_{(0-\infty)}$ von Cabotegravir um 14 % und die C_{max} um 14 % im Vergleich zum nüchternen Zustand. Diese Erhöhungen sind nicht klinisch signifikant.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Cabotegravir ist noch nicht bestimmt.

Tabelle 8: Virologisches Ansprechen nach Vorhandensein relevanter Baseline-Faktoren (Rilpivirin-Resistenzmutationen, Subtyp A6/A1[1] und BMI ≥ 30 kg/m²)

Baseline-Faktoren (Anzahl)	Virologisches Ansprechen (%)[2]	Bestätigtes virologisches Versagen, CVF (%)[3]
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0)[4]
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3)[5]
GESAMT (95 % Konfidenzintervall)	1.231/1.431 (86,0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1.431 (1,6)[6] (1,0 %; 2,4 %)

[1] HIV-1-Subtyp-A1- oder -A6-Klassifikation basierend auf dem Los Alamos National Library Panel aus der HIV-Sequenzdatenbank (Juni 2020)
[2] Basierend auf dem FDA Snapshot-Algorithmus von RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 für ATLAS, in Woche 124 für FLAIR, in Woche 152 für ATLAS-2M.
[3] Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA ≥ 200 Kopien/ml.
[4] Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 2 %; negativer prädiktiver Wert (NPV) 98,5 %; Sensitivität 34,8 %; Spezifität 71,9 %
[5] PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; Sensitivität 47,8 %; Spezifität 96,7 %
[6] Analyse-Datensatz mit allen nicht fehlenden Kovariaten für die Baselinefaktoren (von insgesamt 1.651 Patienten).

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

Dosierphase	Dosierungs-schema	Geometrischer Mittelwert (5., 95. Perzentil)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Orale Einleitungsphase[c]	30 mg einmal täglich	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

[a] Pharmakokinetische Parameterwerte basierend auf gepoolten FLAIR und ATLAS individuellen Post-hoc-Schätzungen von Cabotegravir aus pharmakokinetischen Populationsmodellen (n = 581)
[b] „tau" ist das Dosisintervall: 24 Stunden für die Einnahme.
[c] Die pharmakokinetischen Parameterwerte der oralen Einleitungsphase stellen den Steady State dar.

Verteilung

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

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

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

In vitro war Cabotegravir kein Substrat des Organo-Anionen-Transporter-Polypeptids (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 oder des Organo-Kation-Transporters (OCT1).

Biotransformation

Cabotegravir wird primär durch UGT1A1 mit einer geringen UGT1A9-Komponente metabolisiert. Cabotegravir ist der im Plasma vorrangig zirkulierende Bestandteil und stellt > 90 % des gesamten Radiokarbons im Plasma dar. Nach einer Einnahme bei Menschen wird Cabotegravir primär über den Stoffwechsel ausgeschieden. Die Elimination von unverändertem Cabotegravir über die Nieren ist niedrig (< 1 % der Dosis). 47 % der gesamten oralen Dosis wird als unverändertes Cabotegravir in den Fäzes ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies gänzlich oder teilweise auf das nicht resorbierte Arzneimittel oder die biliäre Ausscheidung des Glucuronid-Konjugats, das weiter abgebaut werden kann und dann die Stammverbindung im Darmlumen bildet, zurückzuführen ist. Cabotegravir wurde in duodenalen Gallenproben nachgewiesen. Der Glucuronid-Metabolit war ebenfalls in manchen, aber nicht in allen duodenalen Gallenproben vorhanden.
27 % der gesamten oralen Dosis wird über den Urin ausgeschieden, primär als Glucuronid-Metabolit (75 % der Radioaktivität im Urin, 20 % der Gesamtdosis).

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

Elimination

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

Polymorphismen

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

Besondere Patientengruppen

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

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

Body-Mass-Index (BMI)
Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keine klinisch relevante Auswirkung des BMI auf die Exposition von Cabotegravir. Aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung auf Basis des BMI nötig.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

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

Studien zur Reproduktionstoxizität

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

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

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hypromellose (E 464)
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1481/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Service Tel.: 0800 4 52 96 22
Service Fax: 0800 4 52 96 23
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com
http://www.viivhealthcare.com

PAE 25018

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Fachinformation

EDURANT Filmtabletten

janssen

EDURANT® 25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EDURANT® 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 56 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 6,4 mm und der Prägung „TMC“ auf der einen Seite und „25“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Die Anwendung von EDURANT soll anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

Dosierung
Die empfohlene Dosierung von EDURANT ist eine 25 mg Filmtablette einmal täglich. EDURANT **muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden** (siehe Abschnitt 5.2).

Dosisanpassung
Für Patienten, die gleichzeitig Rifabutin erhalten, soll die EDURANT-Dosis auf 50 mg (zwei Tabletten zu je 25 mg) einmal täglich erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin gestoppt wird, soll die EDURANT-Dosis auf einmal täglich 25 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vergessene Dosis
Wenn der Patient eine Dosis EDURANT innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt vergessen hat, muss der Patient das Arzneimittel so bald wie möglich zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen und dann sein gewohntes Dosierungsschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis von EDURANT über mehr als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt vergessen hat, soll der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen, sondern sein gewohntes Dosierungsschema wieder aufnehmen.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels erbricht, soll eine weitere EDURANT-Tablette mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels erbricht, braucht der Patient bis zur nächsten planmäßigen Dosis keine weitere Tablette einzunehmen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Es liegen nur begrenzte Informationen in Bezug auf die Anwendung von EDURANT bei Patienten > 65 Jahren vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von EDURANT erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). EDURANT sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung
EDURANT wurde hauptsächlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Rilpivirin erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Rilpivirin mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Rilpivirin mit einem starken CYP3A-Inhibitor (z. B. Ritonavir-geboosterter HIV-Proteaseinhibitor) nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2).

Die Behandlung mit Rilpivirin führte zu einer frühzeitigen leichten Erhöhung der mittleren Serumkreatininspiegel, die im weiteren Verlauf stabil blieb und nicht als klinisch relevant angesehen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung
Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von EDURANT bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A oder B) vor. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von EDURANT erforderlich. EDURANT sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. EDURANT wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird EDURANT für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder
Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT bei Kindern < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft
Während der Schwangerschaft wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden. Alternativ kann der Wechsel auf ein anderes ART-Regime in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.6, 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung
EDURANT muss einmal täglich **mit einer Mahlzeit** eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, die Filmtablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken und nicht zu kauen oder zu zerbrechen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Da es (aufgrund der CYP3A-Enzyminduktion oder einem erhöhten pH-Wert im Magen) zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit einem daraus resultierenden Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT kommen kann, darf EDURANT nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5):
- den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- den Tuberkulostatika Rifampicin, Rifapentin
- Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- dem systemischen Glucocorticoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Virologisches Versagen und Resistenzbildung

EDURANT wurde bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen unter irgendeiner anderen antiretroviralen Therapie nicht untersucht. Die Liste der in Abschnitt 5.1 aufgeführten Rilpivirin-assoziierten Mutationen sollte nur als Leitlinie für die Behandlung nicht vorbehandelter Patienten dienen.

In der gepoolten Wirksamkeitsanalyse der Phase-III-Studien nach 96 Wochen mit Erwachsenen wiesen mit Rilpivirin behandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ein höheres Risiko eines virologischen Versagens (18,2 % mit Rilpivirin versus 7,9 % mit Efavirenz) im Vergleich zu Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (5,7 % mit Rilpivirin versus 3,6 % mit Efavirenz). Das höhere Risiko eines virologischen Versagens wurde bei Patienten im Rilpivirin-Arm in den ersten 48 Wochen dieser Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit einer Viruslast von > 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wiesen bei einem virologischen Versagen eine höhere Rate behandlungsbedingter Resistenzen gegen die Klasse der Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf. Bei virologischem Versagen unter Rilpivirin entwickelten mehr Patienten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz, als unter virologischem Versagen unter Efavirenz (siehe Abschnitt 5.1).

In Studie TMC278-C213 stimmten die Ergebnisse bei Jugendlichen (12 Jahre bis unter 18 Jahren) im Allgemeinen mit diesen Daten überein (weitere Angaben, siehe Abschnitt 5.1).

Nur Jugendliche, bei denen eine gute Adhärenz zur antiretroviralen Behandlung angenommen wird, sollen mit Rilpivirin behandelt werden, da eine suboptimale Adhärenz zur Entstehung von Resistenzen und einem Verlust zukünftiger Behandlungsoptionen führen kann.

Oktober 2022 100119716

Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse eines Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Herz-Kreislaufsystem

Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) war Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich war EDURANT nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert. EDURANT sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes mit Vorsicht angewendet werden.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwangerschaft

EDURANT sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Es wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, wenn 25 mg Rilpivirin einmal täglich während der Schwangerschaft eingenommen wurde. In den Phase-III-Studien wurde eine geringere Rilpivirin-Verfügbarkeit, vergleichbar der während der Schwangerschaft beobachteten, mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen in Verbindung gebracht; daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2). Alternativ kann der Wechsel auf ein anderes ART-Regime in Betracht gezogen werden.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von EDURANT

EDURANT enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Verfügbarkeit von Rilpivirin beeinflussen

Rilpivirin wird hauptsächlich über Cytochrom-P450 (CYP) 3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, was die therapeutische Wirkung von Rilpivirin vermindern kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, was möglicherweise die therapeutische Wirkung von EDURANT vermindern kann.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Rilpivirin beeinflusst werden

Rilpivirin hat bei einer Dosis von 25 mg einmal täglich wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein *in vitro* (IC_{50} beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie hatte Rilpivirin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass Rilpivirin die Verfügbarkeit von anderen durch P-Glykoprotein transportierten Arzneimitteln erhöht, die empfindlicher gegenüber der intestinalen P-gp-Inhibition sind, z. B. Dabigatranetexilat.

Rilpivirin hemmt *in vitro* den MATE-2K-Transporter mit einem IC_{50} von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen zwischen Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, keine Durchführung als „nicht durchgeführt“, Konfidenzintervall als „KI“).

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Möglichkeit einer pharmakodynamischen Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall im EKG verlängern, vor. In einer Studie mit gesunden Studienteilnehmern verlängerten supratherapeutische Dosen von Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im EKG (siehe Abschnitt 5.1). EDURANT sollte mit Vorsicht

Tabelle 1: WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
HIV-NRTIs/N[t]RTIs		
Didanosin*# 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↑ 12 % Didanosin C_{min} nicht durchgeführt Didanosin C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Didanosin sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme von Rilpivirin angewendet werden.
Tenofovirdisoproxil*# 245 mg einmal täglich	Tenofovir AUC ↑ 23 % Tenofovir C_{min} ↑ 24 % Tenofovir C_{max} ↑ 19 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
HIV-NRTIs/N[t]RTIs		
Andere NRTIs (Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin)	Nicht untersucht. Es werden keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HIV-NNRTIs		
NNRTIs (Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin)	Nicht untersucht.	Es wird nicht empfohlen, Rilpivirin gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
HIV-PIs – bei gleichzeitiger Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir		
Darunavir/Ritonavir*# 800/100 mg einmal täglich	Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 11 % Darunavir C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↑ 130 % Rilpivirin C_{min} ↑ 178 % Rilpivirin C_{max} ↑ 79 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und Ritonavir-geboosterten PIs führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Weichkapsel)*# 400/100 mg zweimal täglich	Lopinavir AUC ↔ Lopinavir C_{min} ↓ 11 % Lopinavir C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↑ 52 % Rilpivirin C_{min} ↑ 74 % Rilpivirin C_{max} ↑ 29 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	
Andere geboosterte PIs (Atazanavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir)	Nicht untersucht.	
HIV-PIs – ohne gleichzeitige Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir		
Ungeboosterte PIs (Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir)	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
CCR5-Antagonisten		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Raltegravir*	Raltegravir AUC ↑ 9 % Raltegravir C_{min} ↑ 27 % Raltegravir C_{max} ↑ 10 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Andere antivirale Arzneimittel		
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Simeprevir*	Simeprevir AUC ↔ Simeprevir C_{min} ↔ Simeprevir C_{max} ↑ 10 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↑ 25 % Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANDERE ARZNEIMITTEL		
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANDERE ARZNEIMITTEL		
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol*# 400 mg einmal täglich	Ketoconazol AUC ↓ 24 % Ketoconazol C_{min} ↓ 66 % Ketoconazol C_{max} ↔ (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie) Rilpivirin AUC ↑ 49 % Rilpivirin C_{min} ↑ 76 % Rilpivirin C_{max} ↑ 30 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, wenn Rilpivirin gleichzeitig mit Ketoconazol angewendet wird.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT und Azol-Antimykotika kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
TUBERKULOSTATIKA		
Rifabutin* 300 mg einmal täglich† 300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich) 300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rifabutin AUC ↔ Rifabutin C_{min} ↔ Rifabutin C_{max} ↔ 25-*O*-Desacetyl-Rifabutin AUC ↔ 25-*O*-Desacetyl-Rifabutin C_{min} ↔ 25-*O*-Desacetyl-Rifabutin C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 42 % Rilpivirin C_{min} ↓ 48 % Rilpivirin C_{max} ↓ 31 % Rilpivirin AUC ↑ 16 %* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↑ 43 %* * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich alleine (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Während der gleichzeitigen Anwendung von Rilpivirin mit Rifabutin soll die Rilpivirin-Dosis von 25 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin gestoppt wird, soll die Rilpivirin-Dosis auf einmal täglich 25 mg reduziert werden.
Rifampicin*# 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC ↔ Rifampicin C_{min} nicht durchgeführt Rifampicin C_{max} ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin AUC ↓ 9 % 25-Desacetyl-Rifampicin C_{min} nicht durchgeführt 25-Desacetyl-Rifampicin C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 80 % Rilpivirin C_{min} ↓ 89 % Rilpivirin C_{max} ↓ 69 % (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifapentin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
MAKROLID-ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Wenn möglich, sollten Alternativen, wie Azithromycin, in Betracht gezogen werden.
GLUCOCORTICOIDE		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitbehandlung.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANDERE ARZNEIMITTEL		
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Omeprazol*# 20 mg einmal täglich	Omeprazol AUC ↓ 14 % Omeprazol C_{min} nicht durchgeführt Omeprazol C_{max} ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↓ 40 % Rilpivirin C_{min} ↓ 33 % Rilpivirin C_{max} ↓ 40 % (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
H_2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 12 Stunden vor Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↓ 9 % Rilpivirin C_{min} nicht durchgeführt Rilpivirin C_{max} ↔	Die Kombination von Rilpivirin und H_2-Rezeptor-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Nur H_2-Rezeptor-Antagonisten, die einmal täglich gegeben werden können, sollten angewendet werden. Es soll ein festes Dosierungsschema eingehalten werden, bei dem der H_2-Rezeptor-Antagonist mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Rilpivirin eingenommen wird.
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 2 Stunden vor Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↓ 76 % Rilpivirin C_{min} nicht durchgeführt Rilpivirin C_{max} ↓ 85 % (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 4 Stunden nach Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↑ 13 % Rilpivirin C_{min} nicht durchgeführt Rilpivirin C_{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nicht untersucht. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
ANTAZIDA		
Antazida (z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat)	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	Die Kombination von Rilpivirin und Antazida sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Rilpivirin eingenommen werden.
NARKOTIKA		
Methadon* 60 – 100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(–) Methadon AUC ↓ 16 % R(–) Methadon C_{min} ↓ 22 % R(–) Methadon C_{max} ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Rilpivirin sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es wird jedoch eine ärztliche Überwachung empfohlen, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin*	Digoxin AUC ↔ Digoxin C_{min} nicht durchgeführt Digoxin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTIKOAGULANTIEN		
Dabigatranetexilat	Nicht untersucht. Ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen von Dabigatran kann nicht ausgeschlossen werden. (Inhibition von intestinalem P-gp)	Die Kombination von Rilpivirin und Dabigatranetexilat sollte mit Vorsicht angewendet werden.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850-mg-Einzeldosis	Metformin AUC ↔ Metformin C_{min} nicht durchgeführt Metformin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANDERE ARZNEIMITTEL		
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500-mg-Einzeldosis	Paracetamol AUC ↔ Paracetamol C_{min} nicht durchgeführt Paracetamol C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↑ 26 % Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↔ Ethinylestradiol C_{min} ↔ Ethinylestradiol C_{max} ↑ 17 % Norethisteron AUC ↔ Norethisteron C_{min} ↔ Norethisteron C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin*# 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↔ Atorvastatin C_{min} ↓ 15 % Atorvastatin C_{max} ↑ 35 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↓ 9 %	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5-)HEMMER		
Sildenafil*# 50-mg-Einzeldosis	Sildenafil AUC ↔ Sildenafil C_{min} nicht durchgeführt Sildenafil C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

* Die Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen beruhen auf Vorhersagen.

\# Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für Rilpivirin durchgeführt, wobei die maximale Wirkung auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel untersucht wurde. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis von 25 mg Rilpivirin einmal täglich.

† Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für Rilpivirin durchgeführt.

angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine moderate Menge an Daten (zwischen 300 – 1.000 Schwangerschaftsverläufe) bei schwangeren Frauen zeigt keine Fehlbildungen oder fetale/neonatale Toxizität für Rilpivirin (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Während der Schwangerschaft wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden.

In tierexperimentellen Studien zeigte sich keine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Rilpivirin während der Schwangerschaft kann bei Bedarf in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. Rilpivirin geht in die Milch von Ratten über. Aufgrund von potenziell auftretenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern sollten Mütter angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Rilpivirin einnehmen.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass Frauen mit HIV nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Rilpivirin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

EDURANT hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch wurde bei eini-

gen Patienten, die EDURANT einnahmen, über Erschöpfung (Fatigue), Schwindel und Somnolenz berichtet. Dies sollte beachtet werden, wenn bei einem Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während des klinischen Entwicklungsprogramms (1.368 Patienten aus den kontrollierten Phase-III-Studien TMC278-C209 (ECHO) und TMC278-C215 (THRIVE)) hatten 55,7 % der Studienteilnehmer mindestens eine Nebenwirkung (siehe Abschnitt 5.1). Die am häufigsten (≥ 2 %) berichteten Nebenwirkungen mit zumindest mäßiger Intensität waren Depressionen (4,1 %), Kopfschmerzen (3,5 %), Schlaflosigkeit (3,5 %), Hautausschlag (2,3 %) und Bauchschmerzen (2,0 %). Die häufigsten schwerwiegenden behandlungsbezogenen Nebenwirkungen wurden bei 7 (1,0 %) der Patienten unter Rilpivirin berichtet. Die mediane Expositionsdauer der Patienten im Rilpivirin-Arm betrug 104,3 Wochen und im Efavirenz-Arm 104,1 Wochen. Die meisten Nebenwirkungen traten in den ersten 48 Wochen der Behandlung auf.

Ausgewählte behandlungsbedingte klinische Laborwert-Anomalien (Schweregrad 3 oder 4), die als Nebenwirkung bewertet und bei mit EDURANT behandelten Patienten berichtet wurden, waren erhöhte Pankreasamylase (3,8 %), erhöhte AST (2,3 %), erhöhte ALT (1,6 %), erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern, 1,5 %), verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen (1,2 %), erhöhte Lipase (0,9 %), erhöhtes Bilirubin (0,7 %), erhöhte Triglyceride (nüchtern, 0,6 %), vermindertes Hämoglobin (0,1 %), verminderte Thrombozytenzahl (0,1 %) und erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern, 0,1 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mit Rilpivirin behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die UAW nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Laborwert-Anomalien
Im Rilpivirin-Arm der 96-Wochen-Analyse der Phase-III-Studien ECHO und THRIVE betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beim Gesamtcholesterin (nüchtern) 5 mg/dl, beim HDL-Cholesterin (nüchtern) 4 mg/dl, beim LDL-Cholesterin (nüchtern) 1 mg/dl und bei den Triglyceriden (nüchtern) –7 mg/dl.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Immun-Reaktivierungs-Syndrom
Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten, HIV-1-infizierten und mit Rilpivirin behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden (gepoolte Daten aus der 96-Wochen-Analyse der Phase-III ECHO- und THRIVE-Studien) N = 686

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen (Rilpivirin + BR)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen vermindertes Hämoglobin verminderte Thrombozytenzahl
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Immunreaktivierungssyndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig	erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern) erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern)
	häufig	verminderter Appetit erhöhte Triglyceride (nüchtern)
Psychiatrische Erkrankungen	sehr häufig	Schlaflosigkeit
	häufig	anomale Träume Depressionen Schlafstörungen depressive Verstimmung
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen Schwindel
	häufig	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Übelkeit erhöhte Pankreasamylase
	häufig	Bauchschmerzen Erbrechen erhöhte Lipase abdominelle Beschwerden Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr häufig	erhöhte Transaminasen
	häufig	erhöhtes Bilirubin
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Erschöpfung (Fatigue)

BR = Basisregime
N = Anzahl der Patienten

Kinder und Jugendliche (12 bis unter 18 Jahren)

Die Sicherheitsbeurteilung beruht auf der Woche-48-Analyse der einarmigen offenen Phase-II-Studie TMC278-C213; hierbei erhielten 36 antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte jugendliche Patienten, die mindestens 32 kg wogen, Rilpivirin (25 mg einmal täglich) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten nahmen die Arzneimittel im Median 63,5 Wochen lang ein. Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

Die meisten Nebenwirkungen waren Schweregrad 1 oder 2. Die häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade, größer als oder gleich 10 %) waren Kopfschmerzen (19,4 %), Depression (19,4 %), Somnolenz (13,9 %) und Übelkeit (11,1 %). Es wurden keine Schweregrad 3–4 Laborwertanomalien für AST/ALT oder Schweregrad 3–4 Nebenwirkungen einer erhöhten Transaminase berichtet.

In der Woche-240-Analyse der Studie TMC278-C213 bei Jugendlichen wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rilpivirin bei Kindern <12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Sonstige spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion
Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virusinfektion, die Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die Rilpivirin erhielten und nicht koinfiziert waren. Dies wurde ebenfalls im Efavirenz-Arm beobachtet. Die pharmakokinetische Verfügbarkeit von Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne Koinfektion vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit EDURANT. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen mit Rilpivirin beim Menschen vor. Symptome einer Überdosierung können Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und/oder anomale Träume einschließen. Die Behandlung einer Überdosierung mit Rilpivirin besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und des EKGs (QT-Intervall) sowie der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten. Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder – soweit vorhanden – nach den Empfehlungen des jeweiligen Giftinformationszentrums richten. Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AG05.

Wirkmechanismus

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI von HIV-1. Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung von HIV-1-Reverse-Transkriptase vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α, β und γ.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen EC_{50}-Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Obwohl Rilpivirin *in vitro* eine begrenzte Wirkung gegen HIV-2 mit EC_{50}-Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml) zeigte, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Rilpivirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen.

Des Weiteren hat Rilpivirin *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit EC_{50}-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und Gruppe O mit EC_{50}-Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml) gezeigt.

Resistenz

In Zellkultur

Ausgehend von HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten Resistenz-assoziierten Mutationen, die sich entwickelten, umfassen: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.

Die Resistenz gegenüber Rilpivirin wurde als eine Veränderung (*Fold-Change*, FC) des EC_{50}-Wertes über dem biologischen Cut-off (BCO) des Assays bestimmt.

Bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten

Für die Resistenzanalyse wurde eine breitere Definition des virologischen Versagens genutzt als in den primären Wirksamkeitsananlysen. In der gepoolten Woche-48-Resistenzanalyse der Phase-III-Studien lagen für 62 von insgesamt 72 Fällen mit virologischem Versagen im Rilpivirin-Arm Resistenzdaten vom Beginn der Studie und vom Zeitpunkt des Versagens vor. In dieser Analyse waren die mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (RAMs), die sich bei mindestens 2 virologischen Versagen mit Rilpivirin entwickelten: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y und F227C. Das Vorliegen der Substitutionen V90I und V189I zu Studienbeginn beeinflusste das Ansprechen in den Studien nicht. Die E138K-Substitution trat am häufigsten während der Rilpivirin-Behandlung auf, häufig in Kombination mit der M184I-Substitution. In der 48-Wochen-Analyse hatten 31 von 62 virologischen Versagen unter Rilpivirin sowohl NNRTI- als auch NRTI-RAMs; 17 von diesen 31 hatten die Kombination E138K und M184I. Die häufigsten Mutationen waren in der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse die gleichen.

In der gepoolten 96-Wochen-Resistenzanalyse wurden in den zweiten 48 Wochen niedrigere Raten von virologischem Versagen beobachtet als in den ersten 48 Behandlungswochen. Zwischen der Woche-48-Analyse und der Woche-96-Analyse traten im Rilpivirin- und Efavirenz-Arm zusätzlich 24 (3,5 %) bzw. 14 (2,1 %) virologische Versagen auf. 9 von 24 bzw. 4 von 14 Patienten mit einem virologischen Versagen hatten eine Ausgangsviruslast von < 100.000 Kopien/ml.

Bei nicht vorbehandelten jugendlichen Patienten

In der Woche-240-Resistenzanalyse der Studie TMC278-C213 wurden bei 46,7 % (7/15) der Patienten mit virologischem Versagen und genotypischen Daten nach Studienbeginn Rilpivirinresistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) festgestellt. Alle Patienten mit Rilpivirin-RAMs hatten außerdem mindestens eine behandlungsbedingte NRTI-RAM zum letzten Zeitpunkt nach Studienbeginn mit genotypischen Daten.

Berücksichtigt man alle verfügbaren *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten von nicht vorbehandelten Patienten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, die Wirksamkeit von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I und M230L. Diese Rilpivirinresistenz-assoziierten Mutationen sollten bei der Anwendung von EDURANT bei nicht vorbehandelten Patienten nur richtungsweisend sein. Diese Rilpivirinresistenz-assoziierten Mutationen wurden aus *In-vivo*-Daten abgeleitet, die sich nur auf nicht vorbehandelte Patienten bezogen und können deshalb nicht hinzugezogen werden, um die Wirksamkeit von Rilpivirin bei Patienten vorherzusagen, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat.

Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse eines Resistenztests ausgerichtet werden.

Kreuzresistenz

Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen

Bei einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Resistenz-assoziierten Mutation an den mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten RT-Positionen, einschließlich den am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin eine antivirale Wirkung gegen 64 Stämme (96 %). Die einzigen mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verbundenen Resistenz-assoziierten Mutationen waren: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Substitution allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin.

Rekombinante klinische Isolate

Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit (FC ≤ BCO) gegenüber 62 % der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

Nicht vorbehandelte, mit HIV-1-infizierte erwachsene Patienten

In der gepoolten 96-Wochen-Resistenzanalyse der Phase-III-Studien (ECHO und THRIVE) zeigten 42 der 86 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin eine behandlungsbedingte Resistenz gegen Rilpivirin (Genotyp-Analyse). Bei diesen Patienten wurden folgende phänotypische Kreuzresistenzen gegen andere NNRTIs beobachtet: gegen Etravirin 32/42, gegen Efavirenz 30/42 und gegen Nevirapin 16/42. Von den Patienten mit einer Ausgansviruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml zeigten 9 von 27 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin eine behandlungsbedingte Resistenz gegen Rilpivirin (Genotyp-Analyse) mit der folgenden Häufigkeit phänotypischer Kreuzresistenz: Etravirin 4/9, Efavirenz 3/9 und Nevirapin 1/9.

Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

Die Wirkung von Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall wurde in einer randomisierten, placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Cross-over-Studie an 60 gesunden Erwachsenen mit 13 Messungen über 24 Stunden im Steady-state untersucht. EDURANT ist bei der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert.

Bei der Untersuchung supratherapeutischer Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich an gesunden Erwachsenen betrugen die mittleren maxi-

malen, bezüglich der Zeiten abgeglichenen (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Differenzen zum Placebo beim QTcF-Intervall nach Adjustierung der Ausgangswerte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-state-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg Rilpivirin führte zu einer mittleren C_{max}, die um das 2,6- bzw. 6,7-Fache höher lag, als die mittlere Steady-state-C_{max}, die bei der empfohlenen Dosis von einmal täglich 25 mg Rilpivirin beobachtet wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht vorbehandelte, mit HIV-1 infizierte erwachsene Patienten

Die Evidenz für die Wirksamkeit von Rilpivirin basiert auf den 96-Wochen-Daten der beiden randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien TMC278-C209 (ECHO) und TMC278-C215 (THRIVE). Die Studien waren, abgesehen vom Basisregime (BR), vom Design her identisch. In der 96-Wochen-Wirksamkeitsanalyse wurde die virologische Ansprechrate [bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)] bei Patienten, die einmal täglich 25 mg Rilpivirin zusätzlich zu einem BR erhielten, im Vergleich zu Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz zusätzlich zu einem BR erhielten, ausgewertet. In beiden Studien wurde eine ähnliche Wirksamkeit von Rilpivirin beobachtet, womit die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Efavirenz nachgewiesen wurde.

Es wurden antiretroviral nicht vorbehandelte, mit HIV-1 infizierte Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA ≥ 5.000 Kopien/ml eingeschlossen und auf Empfindlichkeit gegenüber N(t)RTIs und auf Abwesenheit spezifischer mit NNRTI-Resistenz-assoziierter Mutationen gescreent. In der ECHO-Studie war das BR auf die N(t)RTIs Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin beschränkt. In der THRIVE-Studie bestand das BR aus zwei vom Prüfarzt gewählten N(t)RTIs: Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin oder Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin. In der ECHO-Studie wurde die Randomisierung basierend auf der Viruslast beim Screening stratifiziert. In der THRIVE-Studie wurde die Randomisierung basierend auf der Viruslast beim Screening und dem N(t)RTI-BR stratifiziert.

In diese Analyse gingen 690 Patienten aus der ECHO- und 678 Patienten aus der THRIVE-Studie ein, die 96 Behandlungswochen abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten.

In der gepoolten Analyse der ECHO- und THRIVE-Studien wurden die Ausgangs-Merkmale zwischen dem Rilpivirin-Arm und dem Efavirenz-Arm abgeglichen. Tabelle 3 zeigt ausgewählte demografische und Ausgangs-Krankheitsmerkmale der Patienten im Rilpivirin- und im Efavirenz-Arm.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse nach 48 und 96 Wochen für Patienten, die mit Rilpivirin und Patienten, die mit Efavirenz behandelt wurden, aus den gepoolten Daten der ECHO- und THRIVE-Studien. In Woche 96 war die Ansprechrate (bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) zwischen dem Rilpivirin-Arm und dem Efavirenz-Arm vergleichbar. In Woche 96 war das Auftreten von virologischem Versagen im Rilpivirin-Arm höher als im Efavirenz-Arm; jedoch traten die meisten Fälle von virologischem Versagen während der ersten 48 Wochen der Behandlung auf. In Woche 96 war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen im Efavirenz-Arm höher als im Rilpivirin-Arm. Die meisten Abbrüche traten während der ersten 48 Wochen der Behandlung auf.

Tabelle 3: Ausgangs-Krankheitsmerkmale der antiretroviral nicht vorbehandelten, mit HIV-1-infizierten, erwachsenen Teilnehmern aus den ECHO- und THRIVE-Studien (gepoolte Analyse)

	Gepoolte Daten aus den ECHO- und THRIVE-Studien	
	Rilpivirin + BR N = 686	**Efavirenz + BR N = 682**
Ausgangs-Krankheitsmerkmale		
Mediane Ausgangs-Plasma-HIV-1-RNA (Bereich), log_{10} Kopien/ml	5,0 (2 – 7)	5,0 (3 – 7)
Mediane Ausgangs-CD4+-Zellzahl (Bereich), × 10^6 Zellen/l	249 (1 – 888)	260 (1 – 1.137)
Prozentualer Anteil der Patienten mit Hepatitis-B- oder C-Virus-Koinfektion	7,3 %	9,5 %
Prozentualer Anteil der Patienten mit folgendem Basisregime:		
Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin	80,2 %	80,1 %
Zidovudin plus Lamivudin	14,7 %	15,1 %
Abacavir plus Lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = Basisregime

Tabelle 4: Virologisches Ansprechen von erwachsenen Teilnehmern in den ECHO- und THRIVE-Studien (gepoolte Daten aus den 48-Wochen- (primär) und 96-Wochen-Analysen; ITT-TLOVR*)

	Ansprechen in der 48-Wochen-Analyse			*Ansprechen in der 96-Wochen-Analyse*		
	Rilpivirin + BR N = 686	**Efavirenz + BR N = 682**	**Beobachteter Unterschied (95 % KI)±**	**Rilpivirin + BR N = 686**	**Efavirenz + BR N = 682**	**Beobachteter Unterschied (95 % KI)±**
Ansprechen (bestätigte < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)§#	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (–2,0; 6,0)	77,6 % (532/686)	77,6 % (529/682)	0 (–4,4; 4,4)
Fehlendes Ansprechen						
Virologisches Versagen†						
Insgesamt	9,0 % (62/686)	4,8 % (33/682)	k. A	11,5 % (79/686)	5,9 % (40/682)	k. A
≤ 100.000	3,8 % (14/368)	3,3 % (11/330)	k. A	5,7 % (21/368)	3,6 % (12/329)	k. A
> 100.000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	k. A	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	k. A
Tod	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	k. A	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	k. A
Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE)	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	k. A	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	k. A
Therapieabbruch nicht aufgrund eines UE¶	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	k. A	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	k. A

Fortsetzung Tabelle 4 auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 4

	Ansprechen in der 48-Wochen-Analyse			*Ansprechen in der 96-Wochen-Analyse*		
	Rilpivirin + BR N = 686	**Efavirenz + BR N = 682**	**Beobachteter Unterschied (95 % KI)±**	**Rilpivirin + BR N = 686**	**Efavirenz + BR N = 682**	**Beobachteter Unterschied (95 % KI)±**
Ansprechen nach Subkategorie						
Nach NRTI-Basisregime						
Tenofovir/Emtricitabin	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	1,0 (–3,4; 5,5)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)	–0,4 % (–5,4; 4,6)
Zidovudin/Lamivudin	87,1 % (88/101)	80,6 % (83/103)	6,5 (–3,6; 16,7)	81,2 % (82/101)	76,7 % (79/103)	4,5 % (–6,8; 15,7)
Abacavir/Lamivudin	88,6 % (31/35)	84,8 % (28/33)	3,7 (–12,7; 20,1)	77,1 % (27/35)	84,8 % (28/33)	–7,7 % (–26,7; 11,3)
Nach Ausgangsviruslast (Kopien/ml)						
≤ 100.000	90,2 % (332/368)	83,6 % (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0 % (309/368)	79,9 % (263/329)	4,0 (–1,7; 9,7)
> 100.000	77,4 % (246/318)	81,0 % (285/352)	–3,6 (–9,8; 2,5)	70,1 % (223/318)	75,4 % (266/353)	–5,2 (–12,0; 1,5)
Nach Ausgangs-CD4+-Zellzahl (x 10^6 Zellen/l)						
< 50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	–21,7 (–43,0; –0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	–13,6 (–36,4, 9,3)
≥ 50 – < 200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	–1,3 (–9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	–3,7 (–12,8; 5,4)
≥ 200 – < 350	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (–1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (–5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (–0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (–1,9; 15,4)

BR = Basisregime; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe; k. A. = keine Angabe

* Intention-To-Treat, Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens

± basierend auf einer normalen Näherung

§ Patienten mit virologischem Ansprechen (zwei aufeinanderfolgende Viruslastmessungen von < 50 Kopien/ml) das bis einschließlich Woche 48/96 anhielt.

\# Vorhergesagte Differenz der Ansprechraten (95 % KI) für die Woche-48-Analyse: 1,6 % (–2,2 %; 5,3 %) und für die Woche-96-Analyse: –0,4 % (–4,6 %; 3,8 %); beide p-Werte < 0,0001 (Nichtunterlegenheit in einem Bereich von 12 %) aus einem logistischen Regressionsmodell, einschließlich Stratifizierungsfaktoren und Studie.

† Virologisches Versagen in gepoolter Wirksamkeitsanalyse: Schließt Patienten ein, die Rebounder waren (bestätigte Viruslast ≥ 50 Kopien/ml nachdem sie ein virologisches Ansprechen gezeigt haben) oder die nie supprimiert waren (keine bestätigte Viruslast < 50 Kopien/ml, entweder andauernd oder die aufgrund mangelnder oder verloren gegangener Wirksamkeit abgebrochen haben).

¶ z. B. für das Follow-up nicht auffindbar, mangelnde Therapietreue, Widerruf der Einwilligung.

Tabelle 5: Resistenzergebnisse nach verwendetem NRTI-Basisregime (gepoolten Daten der ECHO- und THRIVE-Studien in der Woche-96-Resistenzanalyse)

	Tenofovir/ Emtricitabin	Zidovudin/ Lamivudin	Abacavir/ Lamivudin	Alle*
Rilpivirin-behandelt				
Resistenz# gegen Emtricitabin/Lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistenz gegen Rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Efavirenz-behandelt				
Resistenz gegen Emtricitabin/Lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistenz gegen Efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Die Anzahl der Patienten mit einem virologischen Versagen und die gepaarten Genotypen (Ausgangswert und Versagen) betrug 71, 11 und 4 für Rilpivirin und 30, 10 und 2 für Efavirenz bzw. die Tenofovir/Emtricitabin-, Zidovudin/Lamivudin- und Abacavir/Lamivudin-Regimes.

\# Resistenz war definiert als die Entstehung jeglicher resistenzassoziierter Mutation beim Versagen.

In Woche 96 betrug die mittlere Veränderung der CD4+-Zellzahl im Vergleich zum Studienbeginn in der gepoolten Analyse der ECHO- und THRIVE-Studien +228 × 10^6 Zellen/l im Rilpivirin-Arm und +219 × 10^6 Zellen/l im Efavirenz-Arm [geschätzte Behandlungsdifferenz (95 % KI): 11,3 (–6,8; 29,4)].

Die gepoolte Resistenzanalyse der Woche 96 inklusive der Resistenzergebnisse für Patienten mit einem durch das Protokoll definierten virologischen Versagen und die gepaarten Genotypen (Ausgangswert und Versagen) sind in Tabelle 5 dargestellt.

Bei den Patienten, bei denen die Therapie mit Rilpivirin versagt hat und die eine Resistenz gegen Rilpivirin entwickelt haben, wurde gewöhnlich eine Kreuzresistenz gegen andere NNRTIs (Etravirin, Efavirenz, Nevirapin) beobachtet.

Die Studie TMC278-C204 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-IIb-Studie mit HIV-1-infizierten, nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten. Die Studie bestand aus 2 Teilen: einem ersten partiell verblindeten Dosisfindungsteil

(Rilpivirin-Dosen verblindet) über 96 Wochen, gefolgt von einem offenen Langzeitteil. Nachdem die Dosis für die Phase-III-Studien festgelegt worden war, wurden im offenen Teil der Studie alle Patienten, die ursprünglich zu einer der drei Dosierungen von Rilpivirin randomisiert wurden, zusätzlich zu einem BR mit 25 mg Rilpivirin einmal täglich behandelt. Die Patienten im Kontrollarm erhielten in beiden Teilen der Studie zusätzlich zum BR 600 mg Efavirenz einmal täglich. Das BR bestand aus 2 vom Prüfarzt ausgewählten N(t)RTIs: Zidovudin plus Lamivudin oder Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin.

In die Studie TMC278-C204 wurden 368 HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte erwachsene Patienten aufgenommen, die eine HIV-1-RNA von ≥ 5.000-Kopien/ml im Plasma aufwiesen, zuvor ≤ 2 Wochen lang mit einem N(t)RTI oder einem Protease-Inhibitor behandelt worden waren, vorher keine NNRTIs angewendet hatten und auf eine Empfindlichkeit gegenüber N(t)RTI und das Fehlen spezifischer NNRTI-Resistenz-assoziierter Mutationen gescreent waren.

Nach 96 Wochen betrug der Anteil der Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, die 25 mg Rilpivirin erhielten (N = 93) 76 % im Vergleich zu 71 % der Patienten (N = 89), die Efavirenz erhielten. Bei den Patienten, die 25 mg Rilpivirin erhielten, stieg die CD4+-Zellzahl vom Ausgangswert aus im Mittel um 146 × 10^6 Zellen/l und bei den Patienten, die Efavirenz erhielten, um 160 × 10^6 Zellen/l.

74 % der Patienten, die Rilpivirin erhielten und die nach 96 Wochen auf die Behandlung angesprochen hatten, hatten auch nach 240 Wochen noch eine nicht nachweisbare Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) im Vergleich zu 81 % der Patienten, die Efavirenz erhielten. In den Analysen der Woche 240 wurden keine Sicherheitsbedenken identifiziert.

Kinder und Jugendliche

In der einarmigen offenen Phase-II-Studie TMC278-C213 wurde bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten, die mindestens 32 kg wogen, die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rilpivirin 25 mg einmal täglich in Kombination mit einem vom Prüfarzt ausgewählten BR, das zwei NRTIs enthielt, untersucht. Die Analyse schloss 36 Patienten ein, die mindestens 48 Wochen lang behandelt wurden oder vorher abgebrochen hatten.

Die 36 Studienteilnehmer waren im Median 14,5 Jahre alt (Bereich: 12 bis 17 Jahre) und waren zu 55,6 % weiblich, 88,9 % Schwarze und 11,1 % Asiaten. Der mediane Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA betrug 4,8 $\log_{10}$ Kopien pro ml, der mediane Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 414 × 10^6 Zellen/l (Bereich: 25 bis 983 × 10^6 Zellen/l).

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse des virologischen Ansprechens aus Woche 48 und Woche 240 der Studie TMC278-C213 zusammen. Sechs Studienteilnehmer brachen die Studie wegen virologischen Versagens bis Woche 48 ab, 3 Studienteilnehmer brachen nach Woche 48 ab; 1 Studienteilnehmer brach wegen eines unerwünschten Ereignisses in Woche 48 ab und kein weiterer Studienteilnehmer brach wegen unerwünschter Ereignisse in der 240-Wochen-Analyse ab.

Tabelle 6: Virologisches Ansprechen von jugendlichen Teilnehmern in der Studie TMC278-C213 – Daten aus der Woche-48- und Woche-240-Analyse; ITT-TLOVR*.

	Woche 48 N = 36	Woche 240 N = 32
Ansprechen (bestätigte < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)§	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100.000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100.000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Fehlendes Ansprechen		
Virologisches Versagen±		
Insgesamt	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100.000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100.000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Erhöhung der CD4+-Zellzahl (Mittelwert)	201,2 × 10^6 Zellen/l	113,6 × 10^6 Zellen/l

N = Anzahl der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe.
* Intent-To-Treat, Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens
§ Studienteilnehmer mit virologischem Ansprechen (zwei aufeinanderfolgende Viruslastmessungen von < 50 Kopien/ml), das bis einschließlich Woche 48 und Woche 240 anhielt.
± Virologisches Versagen in der Wirksamkeitsanalyse: Schließt Studienteilnehmer ein, die Rebounder waren (bestätigte Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, nachdem sie ein virologisches Ansprechen gezeigt haben) oder die nie supprimiert waren (keine bestätigte Viruslast < 50 Kopien/ml, entweder andauernd oder die die Studie aufgrund mangelnder oder verlorengegangener Wirksamkeit abgebrochen haben).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rilpivirin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Schwangerschaft
Rilpivirin wurde in Kombination mit einem Basisregime in einer klinischen Studie mit 19 schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimenon sowie nach der Geburt untersucht. Die Pharmakokinetikdaten zeigen, dass die Gesamtverfügbarkeit (AUC) von Rilpivirin als Teil eines antiretroviralen Regimes während der Schwangerschaft etwa 30 % niedriger war als nach der Geburt (6 – 12 Wochen). Das virologische Ansprechen blieb während der Studie im Allgemeinen erhalten: Von den 12 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren 10 Patientinnen bei Studienende supprimiert; bei den anderen 2 Patientinnen wurde ein Anstieg der Viruslast erst nach der Geburt beobachtet, bei mindestens einer der Patientinnen aufgrund einer vermutlich suboptimalen Adhärenz. Bei keinem der 10 Neugeborenen der Mütter, die die Studie abschlossen und für die der HIV-Status verfügbar war, fand eine Mutter-Kind-Übertragung statt. Rilpivirin wurde während der Schwangerschaft und nach der Geburt gut vertragen. Es ergaben sich keine neuen Sicherheitserkenntnisse verglichen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Rilpivirin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rilpivirin wurden an gesunden erwachsenen Studienteilnehmern sowie an antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten ab 12 Jahren untersucht. Die Rilpivirin-Verfügbarkeit war im Allgemeinen bei den HIV-1-infizierten Patienten niedriger als bei den gesunden Studienteilnehmern.

Resorption

Im Allgemeinen wird die maximale Plasmakonzentration von Rilpivirin nach oraler Verabreichung innerhalb von 4 – 5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarbeit von EDURANT ist nicht bekannt.

Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Bei Einnahme von EDURANT im Nüchternzustand, war die Verfügbarkeit von Rilpivirin im Vergleich zur Einnahme mit einer Mahlzeit mit normalem Kaloriengehalt (533 kcal) oder einer fetthaltigen, kalorienreichen Mahlzeit (928 kcal) etwa 40 % niedriger. Wenn EDURANT nur mit einem proteinreichen, nahrhaften Getränk eingenommen wurde, waren die Verfügbarkeiten 50 % niedriger als bei Einnahme mit einer Mahlzeit. EDURANT **muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden**, um eine optimale Resorption zu erzielen. Die Einnahme von EDURANT im Nüchternzustand oder nur mit einem nahrhaften Getränk kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, was potentiell zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von EDURANT führen könnte (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Rilpivirin wird *in vitro* zu etwa 99,7 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Die Verteilung von Rilpivirin in andere Kompartimente als das Plasma (z. B. zerebrospinale Flüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

Biotransformation

In-vitro-Experimente weisen darauf hin, dass Rilpivirin hauptsächlich einer oxidativen Metabolisierung durch das Cytochrom-P450 (CYP) 3A-System unterliegt.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Rilpivirin beträgt ca. 45 Stunden. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von ^{14}C-Rilpivirin konnten durchschnittlich 85 % der Radioaktivität in den Faeces und 6,1 % im Urin gefunden werden. In den Faeces lag der Anteil des unveränderten Rilpivirin bei durchschnittlich 25 % der verabreichten Dosis. Nur Spuren von unverändertem Rilpivirin (< 1 % der Dosis) wurden im Urin festgestellt.

Zusätzliche Informationen über spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)
Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten jugendlichen Studienteilnehmern, die EDURANT 25 mg einmal täglich erhielten, war mit der von antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen, die EDURANT 25 mg einmal täglich erhielten, vergleichbar. Vergleichbar mit den Beobachtungen bei Erwachsenen, gab es in Studie TMC278-C213 bei den Jugendlichen keinen Einfluss des Körpergewichts (33 bis 93 kg) auf die Pharmakokinetik von Rilpivirin.

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren wird derzeit untersucht. Aufgrund unzureichender Daten können keine Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Eine populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten zeigte keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rilpivirin in dem untersuchten Altersbereich (18 bis 78 Jahre). Nur drei Patienten waren 65 Jahre oder älter. Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung von EDURANT nicht erforderlich. EDURANT ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht
Es wurden bei Rilpivirin keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Ethnische Zugehörigkeit
Eine populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik von Rilpivirin bei HIV-Patienten ergab, dass die ethnische Zugehörigkeit keine relevanten Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin hat.

Tabelle 7: Pharmakokinetik-Ergebnisse für Gesamt-Rilpivirin nach Anwendung von 25 mg Rilpivirin einmal täglich als Teil eines antiretroviralen Regimes während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft sowie nach der Geburt

Pharmakokinetik für Gesamt-Rilpivirin (Mittelwert ± SD, t_{max}: Median [Bereich])	**Nach der Geburt (6 – 12 Wochen) (n = 11)**	**2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 15)**	**3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 13)**
C_{min}, ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max}, ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max}, h	4,00 (2,03 – 25,08)	4,00 (1,00 – 9,00)	4,00 (2,00 – 24,93)
AUC_{24h}, ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

Leberfunktionsstörung
Rilpivirin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) mit 8 passenden Kontrollen und 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) mit 8 passenden Kontrollen verglichen wurden, war die Verfügbarkeit von Rilpivirin bei mehrfacher Gabe bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung 47 % und bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 5 % höher. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei mäßiger Leberfunktionsstörung die pharmakologisch aktive, ungebundene Rilpivirin-Verfügbarkeit signifikant erhöht ist.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen, es wird jedoch zur Vorsicht geraten. EDURANT wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird EDURANT für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion
Eine populationsspezifische pharmakokinetische Analyse ergab, dass eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus keine klinisch relevante Wirkung auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin hat.

Nierenfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte EDURANT mit Vorsicht angewendet werden, da die Plasmakonzentrationen aufgrund der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein können. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von EDURANT mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Da Rilpivirin in hohem Maße proteingebunden vorliegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitte 4.2).

Schwangerschaft und postpartale Phase
Die Verfügbarkeit an Gesamt-Rilpivirin nach Einnahme von 25 mg Rilpivirin einmal täglich als Teil eines antiretroviralen Regimes war während der Schwangerschaft (sowie im 2. und 3. Trimenon) geringer als nach der Geburt (siehe Tabelle 7). Die Abnahme der pharmakokinetischen Parameter für ungebundenes (d. h. aktives) Rilpivirin während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase war weniger deutlich als für das Gesamt-Rilpivirin.

Bei Frauen, die 25 mg Rilpivirin einmal täglich während des 2. Trimenons der Schwangerschaft erhielten, waren die C_{max}-, AUC_{24h}- bzw. C_{min}-Werte für das Gesamt-Rilpivirin intraindividuell im Mittel 21 %, 29 % bzw. 35 % niedriger als nach der Geburt; im 3. Trimenon der Schwangerschaft waren die C_{max}-, AUC_{24h}- bzw. C_{min}-Werte 20 %, 31 % bzw. 42 % niedriger als nach der Geburt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei Mehrfachgabe

Bei Nagern wurde Lebertoxizität beobachtet, die mit einer Induktion von Leberenzymen verbunden war. Bei Hunden wurden Cholestase-ähnliche Effekte beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Studien

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf relevante embryonale oder fetale Toxizität oder eine Wirkung auf die Fortpflanzungsfunktion ergeben. Es zeigte sich keine Teratogenität von Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen. Die Verfügbarkeit mit den embryo-fetalen *No-Observed-Adverse-Effect-Levels* (NOAEL) bei Ratten und Kaninchen war 15- bzw. 70-fach höher als die Verfügbarkeit bei Menschen bei der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich.

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene Potential von Rilpivirin wurde mittels oraler Verabreichung über Sonden an Mäuse und Ratten von bis zu 104 Wochen untersucht. Bei den niedrigsten in den Karzinogenitätsstudien getesteten Dosen betrugen die systemische Verfügbarkeit von Rilpivirin (auf Grundlage der AUC) bezogen auf die beim Menschen beobachtete Verfügbarkeit mit der empfohlenen Dosis (25 mg einmal täglich) das 21-Fache (Mäuse) und 3-Fache (Ratten). Bei Ratten kam es nicht zu behandlungsbedingten Neoplasien. Bei Mäusen induzierte Rilpivirin hepatozelluläre Neoplasien sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen. Die beobachteten hepatozellulären Befunde bei Mäusen könnten nagerspezifisch sein.

Rilpivirin war negativ im *In-vitro*-Ames-Reverse-Mutations-Test und im *In-vitro*-Maus-Lymphom- Klastogenitätstest sowohl mit als auch ohne Zugabe eines Stoffwechselaktivierungssystems. Rilpivirin induzierte *in vivo* im Mikronukleustest bei Mäusen keine Chromosomenschädigung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Polysorbat 20
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose 2910 6 mPa s
Titandioxid E171
Macrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

75 ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) und induktionsversiegelter Folie. Jeder Karton enthält eine Flasche mit 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/736/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt